



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

TRABAJO FINAL DE GRADO

CORRELACIÓN DE LA MEDIDA DE LA DIFUSIÓN INTRAOCULAR A PARTIR DEL ANÁLISIS DE LAS IMAGENES DE DP CON LAS ABERRACIONES OCULARES EN PACIENTES CON ALTERACIONES CORNEALES

Naiara Lasa Garmendia

Joan Carles Ondategui Parra
Joan Antoni Martínez Roda
Departamento de Óptica y Optometría

22 de Mayo de 2019



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

RESUM

Propòsit: Determinar la informació de difusió intraocular del paràmetre FSI en pacients sans i pacients amb alteracions cornials.

Disseny: Es tracta d'un estudi experimental, observacional, transversal i prospectiu de casos no consecutius.

Mètode: 33 ulls de pacients sans i 28 ulls amb patologies cornials s'han inclòs en aquest estudi (6 amb còrnia guttata, 8 amb distròfia de Fuchs i 14 amb distròfia de la membrana basal). Tots els pacients van ser avaluats, diagnosticats i classificats per oftalmòlegs de l'Institut de Microcirurgia Ocular (IMO). Les variables analitzades estadísticament van ser les següents: Agudesia Visual (AV) logMAR, mesures de qualitat òptica ocular, Sthrel ràtio, MTFcut-*off, OSI i FSI amb l'instrument HD Analyzer i RMS d'alt ordre amb el aberròmetre WASCA Analyzer. El paràmetre FSI es va obtenir mitjançant el processament d'imatges de doble pas (DP) en diferents excentricitats.

Resultats: S'han trobat correlacions estadísticament significatives entre les HOA respecte a OSI ($r=0.444, <p 0.05$). D'altra banda, AVlogMAR va obtenir valors de correlació moderats amb OSI ($r=0.352, <p 0.05$) i amb FSI ($r=0.489, <p 0.05$). Finalment, FSI va presentar una bona correlació amb l'índex OSI ($r=0.734, <p 0.05$) i amb HOA ($r=0.444, <p 0.05$).

Conclusions: El paràmetre FSI es valora com una eina útil per a la mesura de la difusió intraocular. Pel fet que presenta major sensibilitat que OSI respecte per a certes patologies cornials, es considera que permet major seguiment en l'evolució d'aquest tipus de patologies enfront de OSI.



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

RESUMEN

Propósito: Determinar la información de difusión intraocular del parámetro FSI en pacientes sanos y pacientes con alteraciones corneales.

Diseño: Se trata de un estudio experimental, observacional, transversal y prospectivo de casos no consecutivos.

Método: 33 ojos de pacientes sanos y 28 ojos con patologías corneales se han incluido en este estudio (6 con córnea guttata, 8 con distrofia de Fuchs y 14 con distrofia de la membrana basal). Todos los pacientes fueron evaluados, diagnosticados y clasificados por oftalmólogos del Instituto de Microcirugía Ocular (IMO). Las variables analizadas estadísticamente fueron las siguientes: Agudeza Visual (AV) logMAR, medidas de calidad óptica ocular, Sthrel ratio, MTFcut-off, OSI y FSI con el instrumento HD Analyzer y RMS de alto orden con el aberrómetro WASCA Analyzer. El parámetro FSI se obtuvo mediante el procesamiento de imágenes de doble paso (DP) en distintas excentricidades.

Resultados: Se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre las HOA respecto a OSI ($r=0.444$, $p<0.05$). Por otra parte, AVlogMAR obtuvo valores de correlación moderados con OSI ($r=0.352$, $p<0.05$) y con FSI ($r=0.489$, $p<0.05$). Por último, FSI presentó una buena correlación con el índice OSI ($r=0.734$, $p<0.05$) y con HOA ($r=0.444$, $p<0.05$).

Conclusiones: El parámetro FSI se valora como una herramienta útil para la medida de la difusión intraocular. Debido a que presenta mayor sensibilidad que OSI respecto para ciertas patologías corneales, se considera que permite mayor seguimiento en la evolución de este tipo de patologías frente a OSI.



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

ABSTRACT

Purpose: To determine the intraocular diffusion information of the FSI parameter in healthy patients and patients with corneal alterations.

Design: This is an experimental, observational, cross-sectional and prospective study of nonconsecutive cases.

Method: 33 eyes from healthy patients and 28 eyes with corneal pathologies have been included in this study (6 with corneal Guttata, 8 with Fuchs dystrophy and 14 with basement Membrane dystrophy). All patients were evaluated, diagnosed and classified by ophthalmologists at the Institute of Ocular Microsurgery (IMO).

The statistically analyzed variables were the following: Visual Acuity (AV) logMAR, ocular optical quality measurements, Sthrel ratio, MTFcut-off, OSI and FSI with HD Analyzer instrument and high order RMS with WASCA Analyzer aberrometer. The FSI parameter was obtained by processing double step (DP) images in different eccentricities

Results: Statistically significant correlations between HOA and OSI were found ($r=0.444$, $p<0.05$). On the other hand, AVlogMAR obtained moderate correlation values with OSI ($r=0.352$, $p<0.05$) and with FSI ($r=0.489$, $p<0.05$). Finally, FSI showed a good correlation with the OSI index ($r=0.734$, $p<0.05$) and with HOA ($r=0.444$, $p<0.05$).

Conclusions: The FSI parameter is valued as a useful tool for the measurement of intraocular diffusion. Due to it is more sensitive than OSI for certain corneal pathologies, it is considered to allow greater follow-up in the evolution of this type of pathology compared to OSI.



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

ABSTRACT

The sense of sight is the most important of the five that we have since it represents three quarters of the total of our sensory perceptions. Both the quality of the topics of the human eye and the neuronal processing of images influence the visual process. The optical quality of the retina can be affected by three factors such as diffraction, diffusion and aberrations.

Diffraction is a characteristic of wave phenomena, which occurs when a wave front deviates when crossing an obstacle. The greatest effect of diffraction occurs with small pupillary diameters, but in the case of the human eye it is usually considered negligible. However, diffusion and aberrations can negatively affect visual function (Marcos, 2005).

In recent years, several studies have been carried out on the measurement of optical quality and intraocular diffusion in patients with different ocular pathologies (Martínez-Roda et al., 2011; Ondategui Parra, 2015; Pérez Sánchez, 2010). At present, there is great interest in the need to objectively quantify visual quality despite the fact that there are few instruments for measuring optical quality that incorporate diffusion parameters, such as the HDA and OSI.

Some pathologies can induce alterations in visual function. Corneal pathologies such as corneal Guttata, Fuchs' dystrophy and Basal Membrane dystrophy are pathologies that generally tend to appear in adulthood. It has been studied that the values of diffusion and aberrations tend to increase with age, for example, tend to be higher when there is some opacity in the ocular structures as is the case of cataracts.

In the particular case of corneal alterations, the fact of knowing the parameters of ocular optical quality can be very useful to determine objectively which is the limitation of the visual function, as well as to be able to follow the pathology.

The optical quality of the eye can be measured using different techniques. Aberrometers (e.g. based on the Hartmann-Shack technique) are used to obtain information about aberrations of the visual system. To evaluate intraocular diffusion there are tools that use the double step (DP) technique (e.g. HDA). This last device has become a very useful tool for classifying cataracts and in the field of refractive surgery, obtaining the Objective Diffusion Index (OSI), which provides information on the level of intraocular diffusion (Ondategui Parra, 2015).

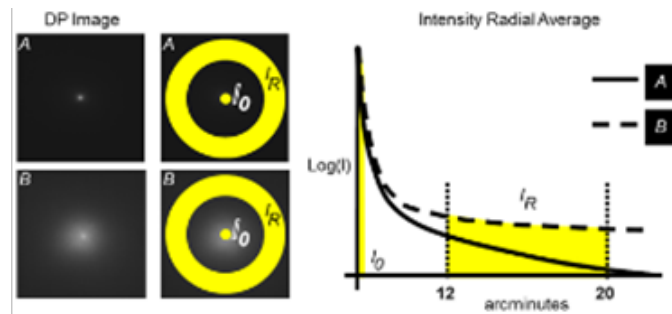


Fig. 1: Selection area in the PD image that is used for the calculation of the OSI parameter. Two DP images with different levels of diffusion are observed. A represents a lower level of diffusion and B represents a higher level of diffusion. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0016823&type=printable>

The OSI value is obtained through digitalization of the images provided by the DP technique. Normal values indicate that the closer the value is to zero, the less diffusion exists and therefore the system will have better optical quality. In young and/or healthy patients, without any outstanding ocular pathology, OSI values lower than 1, i.e., eyes with low intraocular diffusion, will be expected.

At the same time, the retinal image acquired by the PD technique is also affected by both ocular aberrations and intraocular diffusion. Artal et al. (Artal et al., 2011) concluded that aberrations and diffusion were not homogeneously distributed in the retina image and therefore in the PD image. While ocular aberrations influence the distribution of light in the central region of the image, intraocular diffusion is further away from the central maximum of the image, leading to a wide-angle halo.

From the image obtained from the PD system and with the help of the Fourier transform, the MTF is also calculated, which represents the loss of contrast produced by the optics of the eye as a spatial frequency function and contains all the information about the factors that degrade the retinal image (Artal et al., 2011).

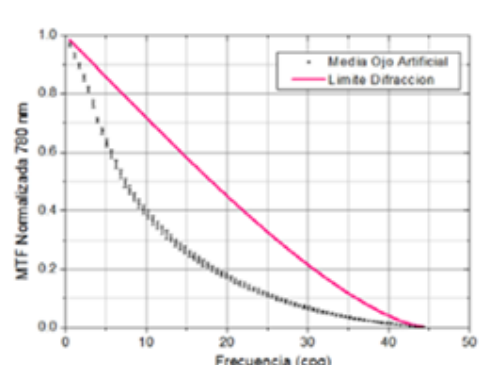


Fig. 2: Representation of the MTF for an optical system delimited by diffraction (continuous red line) and by a real system (black dot line)

As can be seen in figure 2, this function represents the quotient between the image quality with which our retina perceives an object and the real quality of the object. In this way, we can calculate the decrease in contrast as a function of the spatial frequency that exists once the image in the retina has formed after the rays pass through the intraocular media.

In the usual representation of the MTF it is considered that the value with respect to the zero frequency is the unit and MTFcut-off is defined as the maximum frequency that can differentiate an optical system when the MTF is equal to zero.

The Strehl ratio is a parameter used to evaluate the quality of optical systems in general. It is defined as the quotient of the low volume of the MTF of the system with aberrations and the low volume of the MTF of the system without aberrations (limited only by diffraction). The Strehl ratio will always be equal to or less than one (Fig. 3).

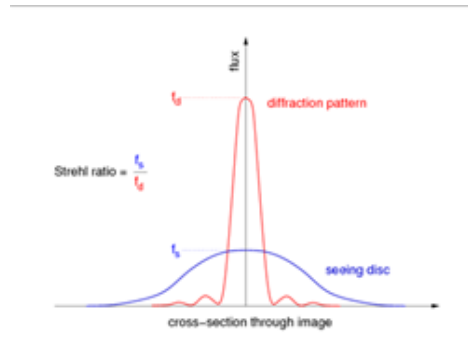


Fig. 3: Graphic representation of the Strehl ratio

In this study, a new parameter called FSI (Frequency Scatter Index) has been used, based on the analysis of the DP image in the frequency domain using the information contained in the low frequencies of the MTF (specifically between 0 and 3 cp/g). Thus, this parameter makes it possible to obtain the information contained in the DP image in an area with a high eccentricity between 0.29° and 1.17° (Martinez et al., 2019), with the aim of analysing and minimising the impact of aberrations on the results. There are currently very few studies related to this parameter, so that through this study we will be able to provide some more information on ISF in patients with corneal alterations. The FSI parameter is also obtained by processing the DP image of the HDA (Fig. 4).

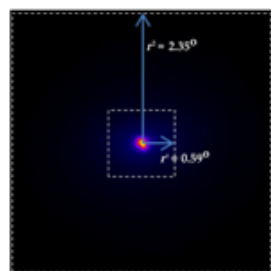


Fig. 4: PD image of pseudo-colour marked by white dashed lines with regions of interest of 128x128 pixels ($r_1 = 0.59^\circ$) and 512x512 pixels ($r_2 = 2.35^\circ$). Image available in article (Martinez et al., 2019)

Purpose:

Once the reviewed scientific literature has been analyzed, the aim is to analyse whether different optical quality indices can provide clinical information, from the point of view of detection, classification and gradation, when the influence of information from aberrations on the images obtained is reduced, in patients with corneal alterations and dystrophies.

Method:

A total of 61 eyes from 35 patients were included in this study, of which 17 (28 eyes) belong to the study group of patients affected by the different corneal pathologies and the remaining 18 (33 eyes) to the healthy eye control group. Within the group with corneal pathologies, 6 eyes present corneal Guttata, 8 eyes present Fuchs dystrophy and 14 eyes present basal Membrane dystrophy. Patient examinations included evaluation of subjective refraction, decimal visual acuity, logMAR visual acuity in distant vision using the ETDRS optotype, and contrast sensitivity with the CSV-1000 test (Fig. 5). The protocol also included the measurement of the Objective Dispersion Index (OSI) by the HD Analyzer device and ocular aberrations by the H-S technique. In addition, DP image processing was performed to obtain the FSI values for eccentricities between 0.59° and 2.35° .

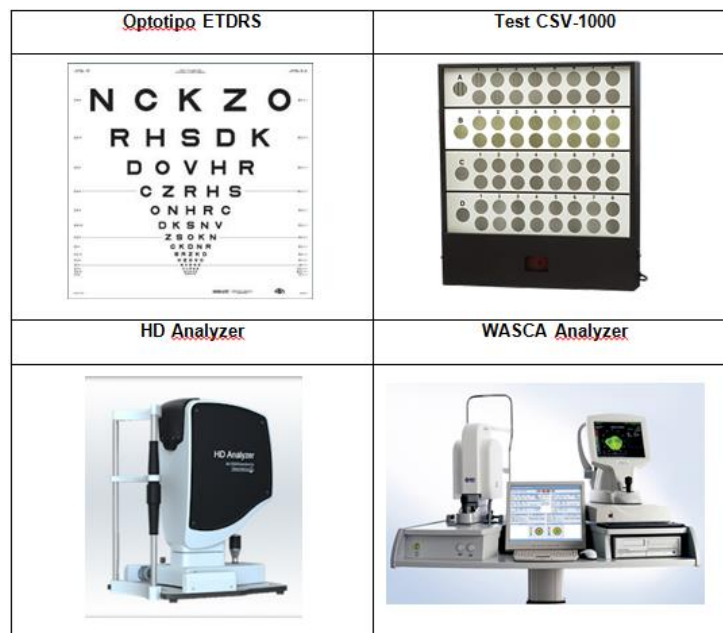


Fig. 5: Graphic representation of the instruments used in the study

The part of the study that has entailed the most work has been the processing of DP images from the database and images obtained from study subjects. This was because we needed to get the FSI value for each eye tested. With the treatment of images we have obtained part of the necessary information for the development and statistical

analysis of the work. The processing and calculation of the images has been carried out using the open source software ImageJ (Schneider, Rasband, & Eliceiri, 2012).

In the HDA results folders associated with each patient are the six PD images and the background image. The program calculates the average of the six images and subtracts the background image to obtain a single image. Next, a centered and square region of interest has been selected and the Fourier transform has been calculated obtaining the MTF of the system as a consequence (Fig. 6).



Fig. 6: Mean of the six PD and MTF images of the same patient with corneal pathology

This process has been carried out for two regions of interest of different size, obtaining the two MTF necessary for the calculation of the FSI value for each eye with the same program.

Results:

Data analysis from the main study to assess eyes with corneal pathologies was performed using the statistical program SPSS (IBM, USA).

Below, we can see the results of the statistical analysis of the study for the evaluation of patients with corneal pathologies. First, the descriptive analysis of the study is shown, and second, the inferential analysis is shown, which contains a correlation test and an analysis of variance.

Figure 7 shows the distribution of healthy patients and patients with corneal pathologies in the study.

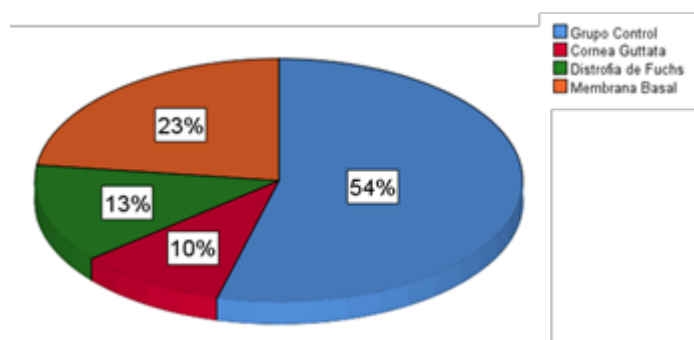


Fig. 7: Percentage distribution of groups with corneal pathologies in front of healthy eyes

Table 1 presents the results of the main descriptive variables for each study group.

	N	Age	OD/OS	Gender	Refraction (D)	VAlogMAR
Control group	33	aver.= 59 S.D.= 10 max= 74 min= 43	OD= 15 OS= 18	M= 11 F= 22	aver.= -1.15 S.D.= 2.54 max= 3.13 min= -6.38	aver.= 0.00 S.D.= 0.09 max= 0.22 min= -0.18
Study group	28	aver.= 59 S.D.= 9 max= 76 min= 39	OD= 12 OS= 16	M= 5 F= 23	aver.= 0.38 S.D.= 2.48 max= 5.25 min= -6.50	aver.= 0.19 S.D.= 0.19 max= 0.74 min= -0.10

Table 1: Descriptive variables for the control group and patients with corneal pathologies

Table 2 shows the study variables divided into the control group and patients with corneal pathologies.

VARIABLES		CONTROL GROUP	ESTUDY GROUP	STANDARDIZED STATISTICS Z	SIGNIFICANCE (P)
AV	average	0.00	0.19	-4.72	0.001
	S.D.	0.9494	0.20		
	máx.	0.22	0.74		
	mín.	-0.18	-0.10		
High order aberrations (HOA)	average	0.23	0.29	-0.26	0.794
	S.D.	0.14	0.30		
	máx.	0.71	1.28		
	mín.	0.08	0.06		
Sthrel Ratio	average	0.18	0.15	-1.93	0.053
	S.D.	0.04	0.61		
	máx.	0.28	0.28		
	mín.	0.10	0.05		
MTF _{cut-off}	average	33.97	26.47	-2.21	0.027
	S.D.	10.42	14.12		
	máx.	51.51	51.78		
	mín.	12.40	4.59		
OSI	average	1.00	2.06	-2.54	0.011
	S.D.	0.58	1.93		
	máx.	3.20	8.38		
	mín.	0.37	0.25		
FSI	average	0.81	1.16	-2.72	0.007
	S.D.	0.21	0.62		
	máx.	1.23	3.01		
	mín.	0.41	0.19		

Table 2: Study variables for the control group and patients with corneal pathologies.

Table 3 below contains the results of the correlation analysis, and also reports on the significance between each studied variable.

			OSI (HDA)	FSI
Spearman Rho	AV logMAR	Correlation coef.	0,352	0,489
		Sig. (bilateral)	0,066	0,008
	HOA	Correlation coef.	0,444	0,444
		Sig. (bilateral)	0,018	0,018
	OSI (HDA)	Correlation coef.		0,734
		Sig. (bilateral)	.	0,000

Tabla 3: Results of the Spearman Rho correlation coefficient test for the study group. The variables with a significant correlation at the level of 0.01 (bilateral) are indicated in green.

Discussion:

The results of the study show a significant correlation between the diffusion parameters OSI and HOA. This may be due to the fact that with age, aberrations tend to increase and worsen if there is a corneal condition.

On the other hand, as regards the correlation between the aberrations and the two parameters (OSI and FSI) used to measure diffusion, significant changes can be appreciated by comparing these values with the results of the control group. While the OSI value in the corneal pathology group did not vary greatly from the healthy eye group ($r=0.543$, $p<0.05$ in the control group and $r=0.444$, $p<0.05$ in the study group), we can see how for the FSI parameter in the pathology group there is a large variation ($r=0.054$, $p>0.05$ in the control group and $r=0.444$, $p<0.05$ in the study group). This fact is interesting given that the FSI index, although there are very few studies on the subject today, aims to confirm that by analysing the information contained in the PD image in eccentricities between 0.29° and 1.17° , the impact of aberrations on the results can be minimised (Martinez et al., 2019).

FSI has a significant correlation with HOA in the group of patients with corneal alterations and a marked difference from the control group, which means that it can better inform intraocular diffusion. The results confirm that OSI has limitations in detecting or cataloguing corneal pathologies because it is affected by aberrations. FSI turns out to be a more sensitive parameter for the detection of pathologies.

In previous studies (Sintes, R. 2018) on the importance of the OSI parameter in the evaluation of cataracts, it was determined that OSI is a good parameter for measuring intraocular diffusion, but that there are complementary parameters independent of aberrations, such as MTFDF, which can provide more specific information on intraocular diffusion.

Conclusions:

As a result of the study, confirm that FSI can be considered a very useful parameter for the measurement of intraocular diffusion because it has greater sensitivity than OSI with respect to certain corneal pathologies.

This is why it is considered to be a good tool to allow greater monitoring in the evolution of this type of pathology against OSI, given that it has been found that sometimes the OSI parameter does not detect changes in the ocular optical quality of some corneal alterations.



Agradecimientos

La realización de este estudio no hubiera sido posible sin la ayuda y el apoyo de varias personas que me han acompañado durante esta etapa.

A Joan Carles y Joan Antoni, por su ayuda, esfuerzo y paciencia, sobre todo en el tramo final, para que este trabajo se llevase a cabo. Sin su ayuda esta memoria no hubiera sido posible.

A Mónica, Susana y Ana por enseñarme casi todo lo que sé en el ámbito laboral y por animarme, cuidarme y acompañarme en todo momento.

A Nadia, David y Paolo por acogerme en su hogar y ser mi familia.

A Nagore, por estar siempre cerca, dispuesta a animarme o darme el empujón necesario para continuar adelante.

A mi familia y amigos por apoyarme en todo lo que me propongo.

Y por supuesto, a Guiller, Marta, Nayara, Salva y Toñi por los buenos ratos, que no son pocos y por la confianza y el vínculo que hemos creado durante estos años. En definitiva, por compartir conmigo esta etapa en la UPC y hacer que mereciera la pena.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ESTADO DEL ARTE.....	3
2.1. ANATOMIA DEL OJO	3
2.1.1. CÓRNEA.....	3
2.1.1.1. EPITELIO	4
2.1.1.2. MEMBRANA DE BOWMAN	5
2.1.1.3. ESTROMA CORNEAL.....	5
2.1.1.4. MEMBRANA DE DESCEMET	6
2.1.1.5. ENDOTELIO	7
2.1.2. CRISTALINO	7
2.1.3. RETINA.....	8
2.2. PATOLOGIAS OCULARES RELACIONADAS CON LA PERDIDA DE CALIDAD OPTICA OCULAR.....	9
2.2.1. DISTROFIA DE LA MEMBRANA BASAL	9
2.2.2. CORNEA GUTTATA.....	10
2.2.3. DISTROFIA DE FUCHS.....	11
2.3. CALIDAD OPTICA OCULAR	12
2.3.1. DIFRACCIÓN	12
2.3.2. DIFUSIÓN.....	13
2.3.3. ABERRACIÓN	13
2.4. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	14
2.4.1. WASCA Analyzer.....	15
2.4.2. High Definition Analyzer (HDA)	16
2.5. PARAMETROS DE CALIDAD OPTICA OCULAR.....	19
2.5.1. Point Spread Function (PSF)	19
2.5.2. Modulation Transfer Function (MTF)	20
2.5.3. Strehl Ratio.....	20
2.5.4. Objective Scatter Index (OSI)	21
2.5.5. Frecuency Scatter Index (FSI)	22
2.6. MEDIDAS PSICOFISICAS.....	22
2.6.1. Agudeza Visual	22
3. JUSTIFICACION.....	24
4. OBJETIVOS.....	25
4.1. Objetivos generales	25
4.2. Objetivos específicos	25

5. METODOLOGIA.....	25
5.1. METODO	25
5.1.1. Tipo de estudio.....	25
5.1.2. Proceso de selecció.....	26
5.1.3. Protocolo de medida.....	26
5.2. MATERIAL.....	27
5.2.1. Instrumentació.....	27
5.2.2. Procesado de imágenes	28
5.2.3. Descripción de las variables	29
5.3. ANALISIS ESTADISTICO	29
6. RESULTADOS	30
6.1. Análisis descriptivo	30
6.2. Análisis inferencial.....	33
7. DISCUSIÓN	37
7.1. Muestra poblacional	37
7.2. Correlació entre variables	38
8. CONCLUSIONES.....	39
9. BIBLIOGRAFÍA.....	40
9.1. Artículos científicos.....	40
9.2. Libros y revistas	42
9.3. Tesis y trabajos	43

INDICE DE FIGURAS

Fig.1. Estructuras del ojo

Fig.2. Imagen de las capas que forman la córnea

Fig.3. Imagen de las capas que forman el epitelio

Fig.4. Epitelio corneal, membrana de Bowman y estroma a gran aumento

Fig.5. Imagen del grosor del estroma en la córnea

Fig.6. Imagen del grosor del estroma en la córnea

Fig.7 y 8. Imagen de la ubicación y detalle del endotelio

Fig.9. Imagen del cristalino

Fig.10. Imagen de la retina

Fig.11, 12 y 13. Imagen de DMAE, retinopatía diabética y trombosis venosa sucesivamente

Fig.14 y 15. Aspecto de una córnea guttata

Fig.16. Esquema histopatológico de una distrofia de Fuchs

Fig.17 y 18. Aspecto de una distrofia de Fuchs severa

Fig.19. Esquema histopatológico de una distrofia de la membrana basal

Fig.20, 21 y 22. Imágenes de distrofia de una membrana basal endotelial

Fig.23. Esquema de un Disco de Airy

Fig. 24: Difusión intraocular de la luz a partir de una luz brillante externa

Fig. 25: Comparativa de sistema sin aberraciones y con aberraciones

Fig. 26: Representación gráfica de la clasificación de las aberraciones oculares y simulación de la afección de la imagen en ojo con aberraciones

Fig. 27: Esquema de la técnica aberrométrica de trazado de rayos laser

Fig. 28: Imagen del instrumento WASCA Analyzer

Fig. 29: Esquema del funcionamiento de un sensor Hartmann-Shack

Fig. 30: Esquema de un registro aberrométrico perfecto (izquierda) y registro de un sistema aberrado (derecha) con un sensor Hartmann-Shack

Fig. 31: Imagen del instrumento HD Analyzer

Fig. 32: Esquema básico del sistema de doble paso

Fig. 33: Representación gráfica de la PSF en un ojo sin presencia de difusión intraocular y un ojo cuya PSF se presenta afectada en los resultados de un scattering intraocular.

Fig. 34: Pantalla del software de HD Analyzer donde se muestran los parámetros obtenidos

Fig. 35: Representación gráfica en 2D y 3D de la PSF de un sujeto con cataratas

Fig. 36: Representación de la MTF para un sistema óptico delimitado por la difracción (línea roja continua) y por un sistema real (línea de puntos negros).

Fig. 37: Representación gráfica de la razón de Strehl

Fig. 38: Ejemplo de la zona de selección en la imagen de DP que se utiliza para el cálculo del parámetro OSI

Fig. 39: Representación gráfica de la E de Snellen

Fig. 40: Representación gráfica de la constante del ángulo

Fig. 41: Optotipo decimal y logMAR

Fig. 42: Frecuencias espaciales y su representación gráfica

Fig. 43: Curva de la función de sensibilidad al contraste (CSF)

Fig. 44: Clasificación de los patrones de pérdida de la SC

Fig. 45: Representación gráfica de los instrumentos utilizados en el estudio

Fig. 46: Media de las seis imágenes de DP y PSF del mismo paciente con patología corneal

Fig. 47: Perfil de la PSF anterior

Fig. 48: Distribución en porcentaje del grupo de ojo que presentan patologías corneales y del grupo de ojos sanos

Fig. 49: Distribución en porcentaje de los grupos que presentan patologías corneales

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Valores medios para cada grupo de estudio respecto a la edad

Tabla 2: Valores medios para cada grupo de estudio respecto al equivalente esférico (EE)

Tabla 3: Variables de estudio para el grupo control y pacientes con patologías corneales

Tabla 4: Variables de estudio para el grupo control y pacientes con patologías corneales

Tabla 5: Resultados de la prueba de coeficiente de correlación Rho de Spearman

Tabla 6: Resultados de la prueba de coeficiente de correlación Rho de Spearman para el grupo control

Tabla 7: Resultados de la prueba de coeficiente de correlación Rho de Spearman para el grupo estudio

INDICE DE GRÁFICOS

Gráficos 1-4: De izquierda a derecha, diagramas de cajas simples de AVlogMAR, OSI, Aberraciones de alto orden y FSI respecto al diagnóstico

Esta memoria se divide en 7 apartados a parte de esta introducción para poder llevar a cabo una correcta explicación del trabajo realizado.

A continuación de esta introducción se presenta el estado del arte. En él se encuentra toda la información previa para poder comprender el trabajo que se ha llevado a cabo en el estudio. En este apartado se desarrolla la información sobre la anatomía del ojo, las patologías a las que nos enfrentamos en el estudio, la calidad óptica ocular junto a los instrumentos de medición y finalmente, los parámetros de la calidad óptica ocular y la medidas psicofísicas más frecuentes en la práctica clínica como son la agudeza visual y la sensibilidad al contraste.

En los capítulos 3 y 4 se justifica el estudio y se exponen los objetivos tanto generales como específicos del estudio.

En el capítulo 5 se describe la metodología, en el cual se precisa el tipo de estudio realizado, así como los criterios de inclusión y exclusión y el protocolo llevado a cabo. También se define la instrumentación utilizada, las variables y el planteamiento del análisis estadístico.

En el capítulo 6 se presentan los resultados obtenidos en el estudio.

Por último, en los capítulos 7 y 8 se desarrollan la discusión y las conclusiones obtenidas.

1. INTRODUCCIÓN

De los cinco sentidos que posee el ser humano, el sentido de la vista es el más importante ya que esta representa tres cuartas partes del total de nuestras percepciones sensoriales. A través de la visión podemos percibir luz, colores, profundidades, texturas y formas entre otras muchas cosas.

El ojo forma parte del proceso visual donde el cerebro realiza gran parte de la interpretación de la información que recibe. Dicho proceso se compone de tres etapas, la percepción, la transmisión y la interpretación.

La percepción es la primera etapa del proceso visual. La luz entra en el ojo atravesando la córnea, el humor acuoso, la pupila, el cristalino y el humor vítreo formando una imagen invertida en la retina. En la retina se activan las células sensoriales (los conos y los bastones) que transforman la luz en impulsos. En esta etapa denominada transmisión, los impulsos nerviosos se desplazan a través del nervio óptico hasta la corteza cerebral. En la última etapa, se lleva a cabo la interpretación de los impulsos. En la corteza cerebral se reconocen y se procesan para formar una imagen definitiva de lo que vemos.

Para que todo este proceso funcione, son también necesarios otras funciones visuales como la acomodación, la visión cromática, la adaptación a la oscuridad y el correcto funcionamiento de la visión binocular entre otros.

Para una buena calidad óptica, no solo sirve con compensar su ametropía refractiva (miopía, hipermetropía y astigmatismo), sino que se ha de valorar la existencia de irregularidades de los sistemas ópticos que dan lugar a factores como las aberraciones de alto orden o la difusión intraocular, las cuales también influyen en la calidad de la imagen retiniana (Artigas et al. 1995).

Al realizar este estudio, se han evaluado distintos parámetros clínicos asociados a la calidad óptica ocular obtenidos mediante las técnicas de aberrometría y sistema de doble paso con el fin de comparar la calidad óptica de ojos afectados por diferentes alteraciones corneales como la Distrofia de Fuchs, la Distrofia de la membrana basal y la Córnea Guttata respecto a un grupo de ojos sanos. Dichas patologías afectan en mayor o menor medida a la disminución gradual de la función visual. Los exámenes clínicos convencionales con los que se han contrastado han sido la agudeza visual y la sensibilidad al contraste.

Con el objetivo de poder valorar la calidad óptica de los ojos afectados por las alteraciones corneales mencionadas anteriormente, se ha utilizado un instrumento disponible comercialmente llamado HD Analyzer (HDA) mediante el cual es posible calcular un índice que valora el grado de difusión intraocular (OSI) que se produce en un sistema óptico cuando existe una opacidad en algún medio por el que atraviesa la luz (Díaz-Doutón et al., 2006). Las imágenes retinianas obtenidas con el sistema de doble paso contienen toda la información acerca de la calidad óptica del ojo, incluso las aberraciones de orden superior y la luz difusa (dispersión o scattering), las cuales no son medidas habitualmente por la mayoría de sistemas aberrométricos.

Esta memoria se divide en 7 apartados a parte de esta introducción para poder llevar a cabo una correcta explicación del trabajo realizado.

A continuación de esta introducción se presenta el estado del arte. En él se encuentra toda la información previa para poder comprender el trabajo que se ha llevado a cabo en el estudio. En este apartado se desarrolla la información sobre la anatomía del ojo, las patologías a las que nos enfrentamos en el estudio, la calidad óptica ocular junto a los instrumentos de medición y finalmente, los parámetros de la calidad óptica ocular y la medidas psicofísicas más frecuentes en la práctica clínica como son la agudeza visual y la sensibilidad al contraste.

En los capítulos 3 y 4 se justifica el estudio y se exponen los objetivos tanto generales como específicos del estudio.

En el capítulo 5 se describe la metodología, en el cual se precisa el tipo de estudio realizado, así como los criterios de inclusión y exclusión y el protocolo llevado a cabo. También se define la instrumentación utilizada, las variables y el planteamiento del análisis estadístico.

En el capítulo 6 se presentan los resultados obtenidos en el estudio.

Por último, en los capítulos 7 y 8 se desarrollan la discusión y las conclusiones obtenidas.

2. ESTADO DEL ARTE

Para poder comprender de forma global cómo funciona el sistema visual y ver qué factores influyen en la calidad óptica ocular, es necesario entender una serie de conceptos respecto a su estructura y propiedades ópticas. A continuación se exponen conceptos sobre la anatomía de las estructuras oculares y algunas de las patologías que afectan más frecuentemente a la córnea, cristalino y retina.

2.1. ANATOMIA DEL OJO

El ojo se compone de varias estructuras que permiten el correcto funcionamiento del sistema visual. En este apartado nos centraremos en las tres que mayor importancia tienen para nuestro estudio debido a que influyen en el paso de la luz y en la imagen que se forma al final. Las estructuras son la córnea, el cristalino y la retina, que veremos con mayor detalle a continuación (Fig. 1).

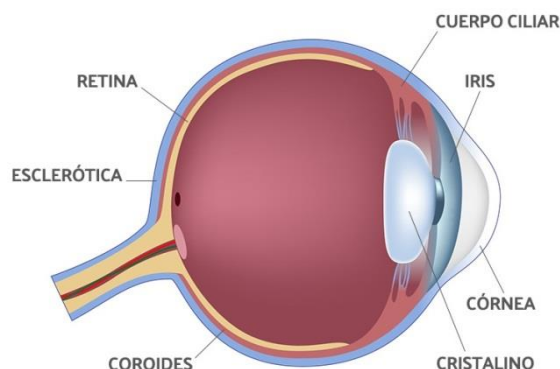


Fig.1. Estructuras del ojo

2.1.1. CÓRNEA

La córnea es una de las estructuras que forma parte del segmento anterior del ojo. Su principal función es transmitir y refractar la luz hacia la retina con el objetivo de formar una imagen correcta. Para realizar correctamente su función óptica debe ser transparente y es necesario que mantenga una curvatura adecuada. Se trata del dioptrio más externo del globo ocular y al mismo tiempo protege al ojo de agentes externos.

Se trata de una lente cóncavo-convexa con una cara anterior, en contacto con la película lagrimal pre corneal, y otra cara posterior, en contacto con el humor acuoso. Este posicionamiento permite a la córnea carecer de vascularización, dado que estos fluidos son los responsables de mantener sus requerimientos fisiológicos. Aunque este tejido avascular es aparentemente simple en su composición, la enorme regularidad y uniformidad de su estructura son las que permiten una precisa transmisión y refracción de la luz .

Como se puede ver en la figura 2, la córnea está integrada por cinco capas celulares: el epitelio corneal, la membrana de Bowman, el estroma corneal, la membrana de Descemet y el endotelio (Villa, 2003)

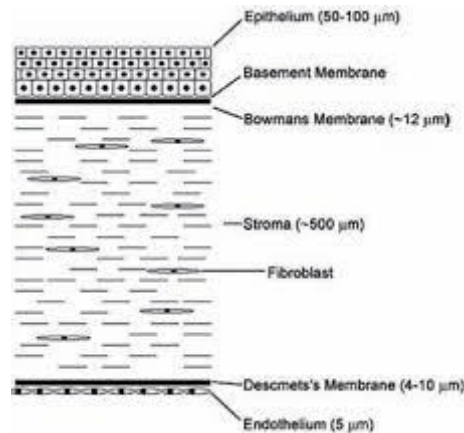


Fig.2. Imagen de las capas que forman la córnea

A continuación se explica la importancia de cada una de las capas mencionadas en la correcta transmisión de luz al interior del ojo.

2.1.1.1. EPITELIO

El epitelio corneal es la parte del ojo que se encuentra más expuesta a posibles lesiones y daños debido a que es la capa más externa de la córnea y representa aproximadamente el 10% del grosor corneal (Stevens et al, 2006). Contiene entre 5 y 7 capas celulares y las células superficiales se auto-renuevan desprendiéndose de la capa más externa y surgiendo desde las capas más profundas rápidamente.

Estructuralmente, el epitelio corneal está dividido en tres capas (Fig. 3). Una capa única de células basales (se trata de la capa más profunda del epitelio), dos o tres capas de células aladas y dos últimas capas de células de superficie alargadas, escamosas, planas y superpuestas. Después de unos días de vida, estas células se desprenden a la película lagrimal y se renuevan con las células que surgen desde la capa de células basales.

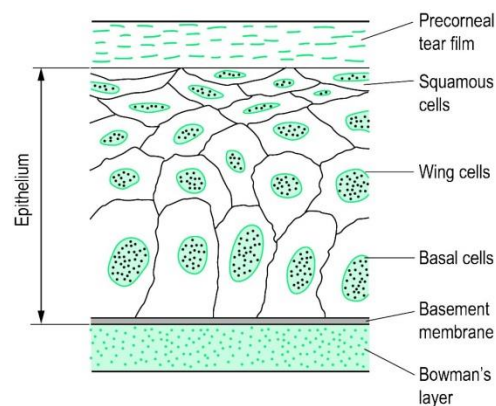


Fig.3. Imagen de las capas que forman el epitelio

El epitelio corneal contiene dos características relevantes que son una fuerte resistencia a la abrasión y una rápida capacidad de cicatrización. A su vez, tiene una gran importancia sobre la calidad óptica ocular debido a que sus funciones principales son las de mantener la transparencia de la córnea y funciona como barrera frente a agentes externos (Fernández, Moreno, Prósper, García, & Echeveste, 2008). Esto se debe a su estrecha relación con la película lagrimal.

La película lagrimal desempeña la labor de protección de la superficie ocular, además de la nutrición y de la defensa inmune de la córnea. La lágrima se compone de 3 elementos que deben estar en constante equilibrio, pues cualquier alteración de éstos hace que la lágrima se desestabilice y no desarrolle sus funciones correctamente. Cualquier alteración del epitelio y de la tensión superficial hará que la película lagrimal no se adhiera de forma correcta a la superficie ocular y por lo tanto, no desarrolle su función protectora (Aguilar, 2009).

2.1.1.2. MEMBRANA DE BOWMAN

La membrana de Bowman es una superficie lisa, acelular y no regenerativa, situada entre el epitelio y el estroma en la córnea del ojo (Villa, 2003). Está formada por finas fibras de colágeno de tipo I, III y VIII que proporcionan consistencia a la córnea y así puede mantener su curvatura en buenas condiciones. Su función principal es la de actuar de barrera protectora frente a posibles infecciones externas (Fig. 4).



Fig.4. Epitelio corneal, membrana de Bowman y estroma a gran aumento

2.1.1.3. ESTROMA CORNEAL

El estroma corneal es la capa más gruesa de la córnea y se encuentra entre la membrana de Bowman y la membrana de Descemet (Fig. 5). Ocupa aproximadamente un 90% del grosor total de la córnea (Albert DM et al. 2008).

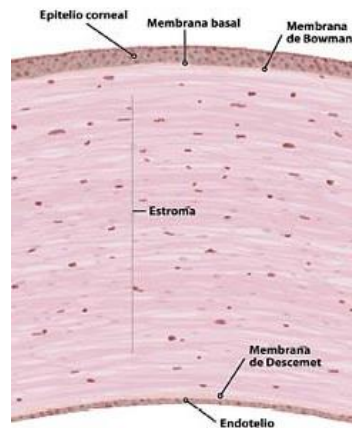


Fig.5. Imagen del grosor del estroma en la córnea

Para conservar su transparencia es de vital importancia que la estructura de este estroma que contiene fibras de colágeno de los tipo I y V se mantenga en óptimas condiciones. Dichas fibras de colágeno se ordenan en unas 70 láminas paralelas a la superficie, teniendo todas las fibras una dirección igual dentro de cada lámina. Sin embargo, entre las láminas la dirección es oblicua, es decir, se encuentran entrecruzadas entre si. El correcto orden y disposición espacial de las fibrillas es la responsable de evitar la dispersión de la luz y por tanto de garantizar la transparencia corneal. A su vez, las uniones entre las fibras de colágeno y las glicoproteínas, participan en la estabilidad de las lamelas y juegan un papel muy importante en la cicatrización después de la cirugía refractiva corneal (Villa, 2003).

El estroma anterior tiene una disposición más compacta que la posterior, donde no es difícil que en situaciones de compromiso endotelial penetre el agua procedente del humor acuoso provocando un edema corneal.

2.1.1.4. MEMBRANA DE DESCOMET

La membrana de Descemet representa la lámina basal del endotelio y está compuesta principalmente por colágeno de tipo IV y VIII, laminina y fibronectina (Villa, 2003). Sus funciones principales son la de otorgar elasticidad al estroma, dar soporte y adhesión a las células del endotelio. También funciona como una barrera protectora contra lesiones e infecciones en el ojo y es capaz de regenerarse después de una lesión. Tiene un grosor de 7 a 10µm pero va aumentando con el paso de los años (Fig. 6).

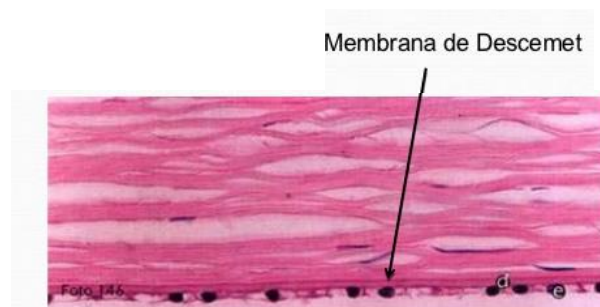


Fig.6. Imagen del grosor del estroma en la córnea

Las irregularidades de esta membrana se conocen con el nombre de Córnea Guttata. Se caracteriza por una pérdida de las células de la capa más interna de la córnea, el endotelio. Se considera que la Córnea Guttata es la fase inicial de la distrofia de Fuchs y tiende a aparecer a partir de los 50 años. Ocasionalmente puede afectar a la salud del endotelio, produciendo la distrofia endotelial de Fuchs (Merino, O. 1997)

2.1.1.5. ENDOTELIO

El endotelio corneal es una estructura de una única capa de células escamosas de forma hexagonal (Fig. 7 y 8). Después del nacimiento estas células no se reproducen pero pueden sufrir mitosis. Con la edad hay una pérdida de la densidad endotelial. Cuando una célula endotelial muere, las vecinas rellenan el espacio modificando su tamaño y forma. Las células endoteliales también presentan, como las epiteliales, algunas uniones entre ellas. El endotelio actúa como una barrera entre el estroma corneal y el humor acuoso, limitando el paso de agua y solutos desde la cámara anterior al interior del estroma, los cuales traspasan al endotelio debido a los gradientes osmótico y presión hidrostática. (Contreras-Corona, Anaya-Pava, Gallegos-Valencia, & Villarreal-Maíz, 2014)

Las funciones principales del endotelio son el transporte activo (bombas de sodio/potasio) y la barrera pasiva, siendo ambas responsables de la prevención del edema corneal.

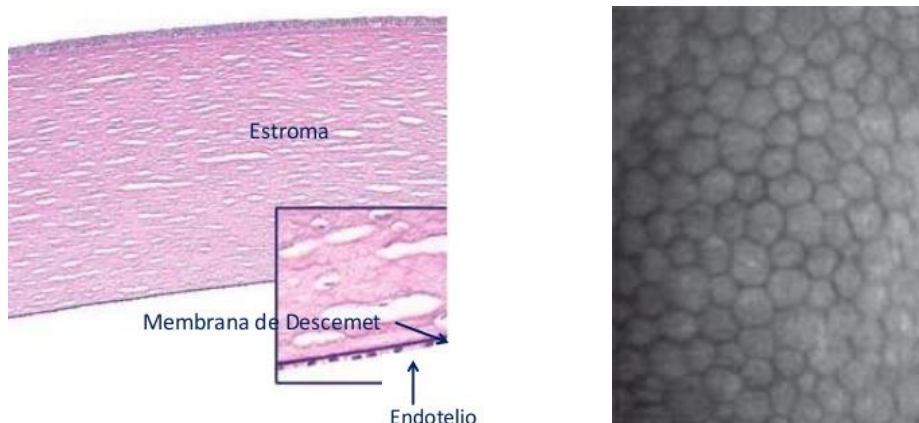


Fig.7 y 8. Imagen de la ubicación y detalle del endotelio

2.1.2. CRISTALINO

El cristalino del ojo es una estructura biconvexa, transparente y avascular cuya principal función es permitir enfocar correctamente objetos situados a distintas distancias (acomodación). Para ello, puede modificar su curvatura y espesor variando su potencia refractiva gracias a los músculos ciliares con una media de 19-20D. Anatómicamente, el cristalino se encuentra entre el iris y el humor vítreo (Fig. 9). Se caracteriza por su alta concentración en proteínas, que le confieren un índice de refracción más elevado que los fluidos que lo rodean. Este hecho es el que le otorga su capacidad para refractar la luz, ayudando a la córnea a formar las imágenes sobre la retina (Glasser, 2006).

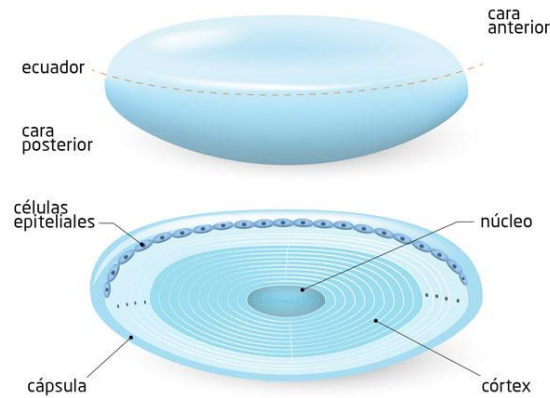


Fig.9. Imagen del cristalino

Con la edad, el cristalino comienza a perder su capacidad de acomodación creando como consecuencia el fenómeno de la presbicia. A su vez, según se va avanzando en edad, surge otra patología llamada catarata, la cual implica una opacidad del cristalino. Esto se debe a que el envejecimiento del cristalino provoca la acumulación de proteínas en las diferentes zonas del cristalino y conlleva una disminución significativa de la agudeza visual (Carratalá & Ferre, 2010; Gralapp, 2000). La presencia de catarata afecta significativamente a la calidad óptica ocular limitando así la capacidad perceptual o función visual del ojo (Emilia Ruthy Acosta Rojas, 2006).

2.1.3. RETINA

La retina es el órgano sensorial del ojo, donde se proyectan las imágenes percibidas y se procesan en forma de impulso nervioso que sale por el nervio óptico. Se trata de un conjunto de células nerviosas dispuestas en la capa más interna del globo ocular, cuya misión consiste en transformar los estímulos luminosos en señales nerviosas para que el cerebro las interprete. Las imágenes penetran a través de nuestra pupila, pasan por el cristalino y son enfocadas por la retina. Esta las convierte en señales eléctricas y las envía a través del nervio óptico al cerebro.

En la retina encontramos dos áreas bien diferenciadas (Fig. 10), la mácula (parte central) que nos permite la visión con mayor detalle y la retina periférica, la cual ofrece una imagen menos definida. Los vasos sanguíneos se encargan de nutrirla y se distribuyen por ella. Cualquier alteración de la retina, especialmente de la mácula, puede deteriorar gravemente la visión.

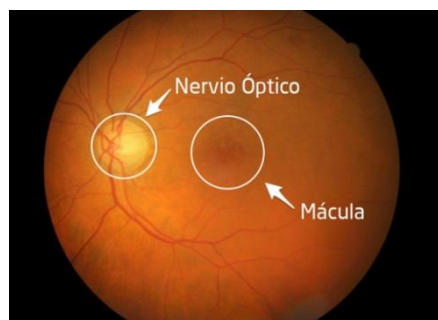


Fig.10. Imagen de la retina

Las patologías más frecuentes de la retina son la degeneración macular (DMAE), la retinopatía diabética y las trombosis venosas (Fig. 11, 12 y 13). A su vez, son también muy comunes el desprendimiento de retina, la creación de la membrana epirretiniana y el agujero macular (Castellanos, 2017).

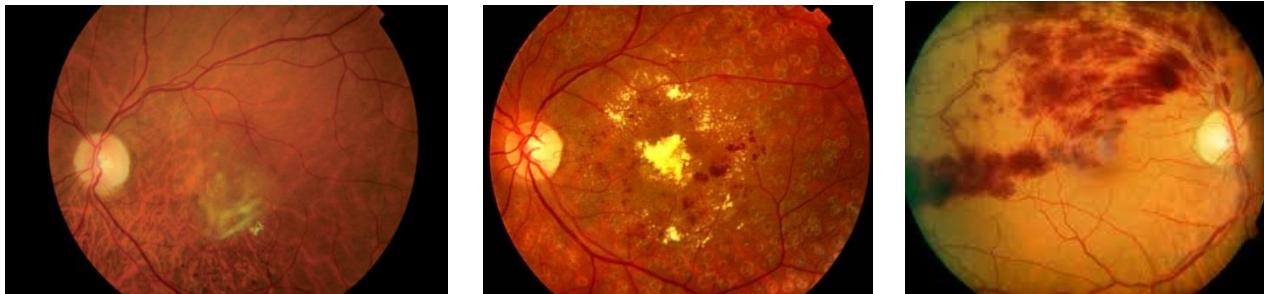


Fig.11, 12 y 13. Imagen de DMAE, retinopatía diabética y trombosis venosa sucesivamente

2.2. *PATOLOGIAS OCULARES RELACIONADAS CON LA PERDIDA DE CALIDAD OPTICA OCULAR*

Al tratarse del dioptrio más externo del ojo, la córnea tiene mayor predisposición a padecer lesiones por lo que pueden verse afectadas sus propiedades. Además de estas alteraciones superficiales, existen patologías corneales (distrofias) que pueden ser en gran medida hereditarias y pueden presentarse entre la primera y la cuarta década de vida. Estas segundas, pueden llegar al punto de crear una disminución de la calidad de vida del paciente (Weiss et al., 2008). A continuación se detallarán dichas patologías corneales.

2.2.1. *DISTROFIA DE LA MEMBRANA BASAL*

La distrofia de la membrana basal se caracteriza por ser una membrana engrosada, discontinua y multilaminada bajo un epitelio anormal. Por ello se genera una unión deficiente entre el epitelio y la membrana de Bowman (Fig. 19).

Se trata de la distrofia corneal anterior más común, es hereditaria, bilateral y asociada a una edad media-avanzada (entre 40 y 70 años). No tiene un patrón hereditario definido, aunque se han descrito casos de herencia autosómica dominante (Martí et al., 1996)

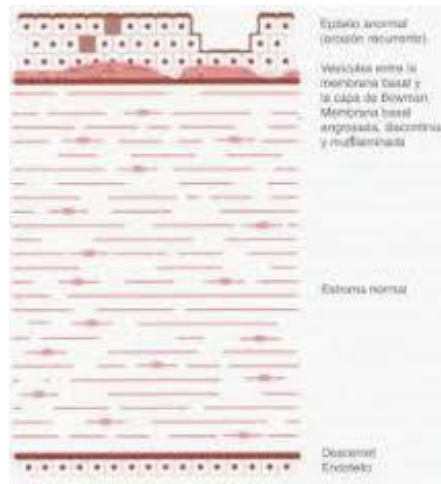


Fig.19. Esquema histopatológico de una distrofia de la membrana basal (Barraquer 2004)

La distrofia de la membrana basal epitelial se caracteriza por la presencia de opacidades grises localizadas en el epitelio corneal en forma de “mapas” (Fig. 20, 21 y 22). Estas opacidades suelen agruparse de forma irregular en el epitelio corneal, aunque en ocasiones pueden formar líneas o redes. Con menor frecuencia se pueden presentar en forma de finas líneas agrupadas, paralelas y concéntricas que recuerdan a las huellas dactilares. En este último caso, pueden ocasionar una pérdida de visión.



Fig.20, 21 y 22. Imágenes de distrofia de una membrana basal endotelial

En cuanto a la calidad óptica ocular en estos pacientes se debe comentar que al existir cambios morfológicos evidentes en la estructura normal de la córnea se han descrito aumentos en las aberraciones de alto orden (Jiménez, Ortiz, Pérez-Ocón, & Jiménez, 2009). La degradación de la calidad óptica es más evidente cuando existe además una afectación en la estabilidad lagrimal.

2.2.2. CORNEA GUTTATA

La córnea guttata es la alteración inicial de la distrofia de Fuchs, una enfermedad corneal que presenta varias fases. Se trata de una patología que suele afectar a los dos ojos (Madelaine López González et al., 2014). Se caracteriza por una pérdida de las células de la capa más interna de la córnea, el endotelio.

En estadios tempranos es asintomática, sin embargo en etapas avanzadas cuando el grosor corneal sobrepasa las 650 μm aparece el edema microquístico

comprometiendo la visión (Oh, Weil, Oh, & Mathers, 1998). En estadios finales se produce una cicatrización fibrosa subepitelial con neovascularización de la superficie corneal (Fig. 14 y 15).

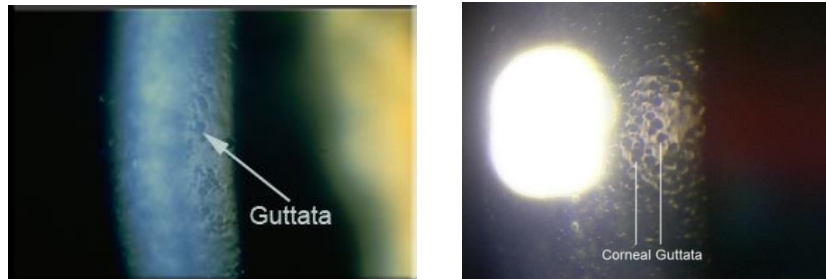


Fig.14 y 15. Aspecto de una córnea guttata

2.2.3. DISTROFIA DE FUCHS

La distrofia de Fuchs afecta a la capa delgada de células que recubre el endotelio (Fig. 16). Estas células ayudan a bombear el exceso de líquido fuera de la córnea. Esta patología se puede heredar, suele ser bilateral, asimétrica y afecta en mayor medida a mujeres debido a posibles factores hormonales (Lipman, Rubenstein, & Torczynski, 1990).

El primer cambio que se aprecia en el epitelio consiste en un edema intracelular en las células basales, que llegan a romperse creando microquistes. Cuando el edema corneal empieza a estar presente se produce una dispersión de la luz porque su estructura habitual cambia y en consecuencia, ocurre una disminución de la agudeza visual proporcional a la densidad del edema (Pitts & Jay, 1990).

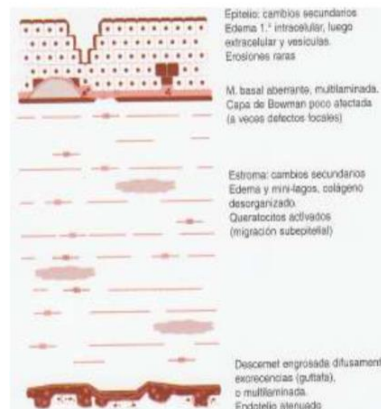


Fig.16. Esquema histopatológico de una distrofia de Fuchs (Barraquer 2004)

Se trata de un proceso asintomático hasta la aparición del edema. En fases iniciales no se precisa tratamiento pero cuando el edema epitelial aparece, se aplican fármacos anti edema con el objetivo de aumentar la osmolaridad de la lágrima y deshidratar el epitelio. Cuando la visión comienza a estar comprometida (Fig. 17 y 18) y no hay respuesta positiva a los tratamientos con fármacos, se plantea la queratoplastia.

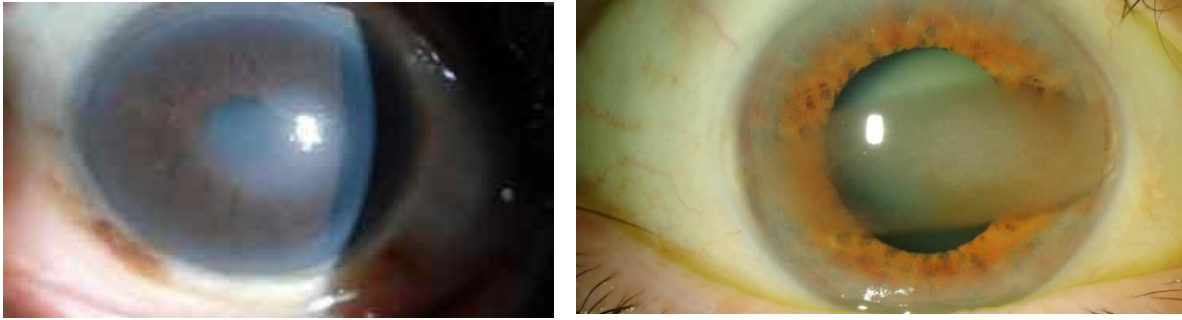


Fig.17 y 18. Aspecto de una distrofia de Fuchs severa

2.3. CALIDAD OPTICA OCULAR

La calidad óptica del ojo humano no depende únicamente de una correcta compensación. En el caso de los defectos refractivos predominantes como la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo, estos son posibles de corregir mediante la utilización de corrección refractiva. Dicha calidad óptica, también se puede ver alterada debido a otros factores como la difracción, las aberraciones y la difusión intraocular (Marcos, 2005) como explicaremos a continuación.

2.3.1. DIFRACCIÓN

La difracción es una característica de los fenómenos ondulatorios, que ocurre cuando un frente de onda se desvía al atravesar un obstáculo. El término difracción se aplica a cualquier desviación de la luz de su propagación rectilínea, que no puede ser interpretada ni con refracción ni con reflexión. Se denomina Disco de Airy (Fig. 23) a la imagen obtenida de un objeto puntual a través de un sistema óptico limitado por difracción.

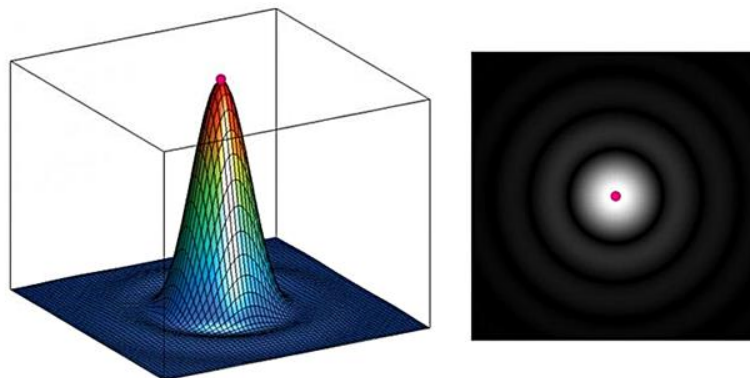


Fig.23. Esquema de un Disco de Airy

El mayor efecto de la difracción se produce con diámetros pupilares pequeños pero en el caso del ojo humano se suele considerar despreciable por que las pupilas suelen ser superiores a 2 mm, quedando desbancada por la magnitud del resto de factores (Atchison, 2005).

2.3.2. DIFUSIÓN

Definiríamos la difusión intraocular como la dispersión de la luz que incide en el ojo al interaccionar con una partícula de mayor densidad (Fig. 24). Esta se debe a diferentes factores como el índice de refracción de las partículas y el medio que las rodea, el tamaño de las partículas, la configuración espacial de las partículas y la distancia entre ellas, y la forma de las mismas. La sensibilidad al contraste se ve afectada por la difusión, es decir, cuanto mayor es la difusión intraocular, menor será la sensibilidad al contraste, tanto en bajas como en altas frecuencias (Ginis, Perez, Bueno, Pennos, & Artal, 2013).

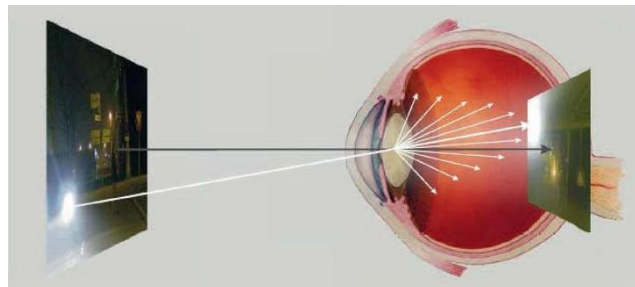


Fig. 24: Difusión intraocular de la luz a partir de una luz brillante externa

La difusión intraocular tiende a aumentar con la edad debido principalmente a que el cristalino tiende a opacificarse con el paso del tiempo, pudiendo generar una catarata.

2.3.3. ABERRACIÓN

Las aberraciones oculares se definen como alteraciones en la formación de la imagen retiniana debidas a imperfecciones de las estructuras del ojo. Dichas aberraciones se producen cuando un frente de ondas que alcanza la córnea es refractado de manera irregular o distorsionada, provocando distintos patrones que inducen diferentes condiciones como desenfoque, falta de nitidez y contraste, visión doble o borrosa (Lombardo & Lombardo, 2010).

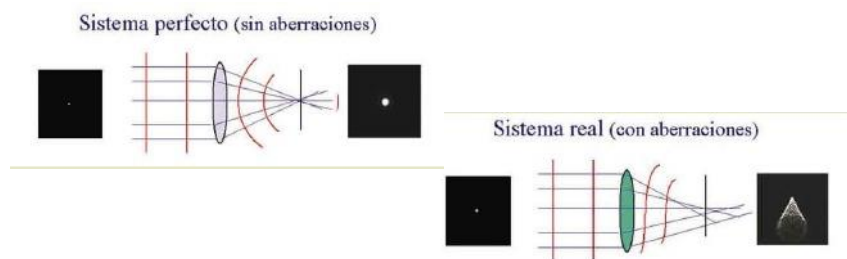


Fig. 25: Comparativa de sistema sin aberraciones y con aberraciones

Una forma de caracterizar las aberraciones es mediante la aberración de onda (Fig. 25) que se define como la diferencia entre el frente de onda distorsionado y el frente de onda esférico en un sistema perfecto (Atchison, 2005).

Las aberraciones se dividen principalmente en dos grupos, las de bajo orden y las de alto orden (Fig. 26). Las que producen mayor impacto en la calidad de imagen retiniana son las aberraciones de bajo orden o LOA (orden 1 y 2) que son las de desenfoque (miopía, hipermetropía y astigmatismo). Estas se compensan fácilmente por medio de gafas, lentes de contacto o cirugía refractiva. Por otro lado, se encuentran las de alto orden o HOA (orden 3 y superiores) que son, en general, de una magnitud mucho menor, por lo que la degradación óptica que inducen es más leve (Marcos, 2005).

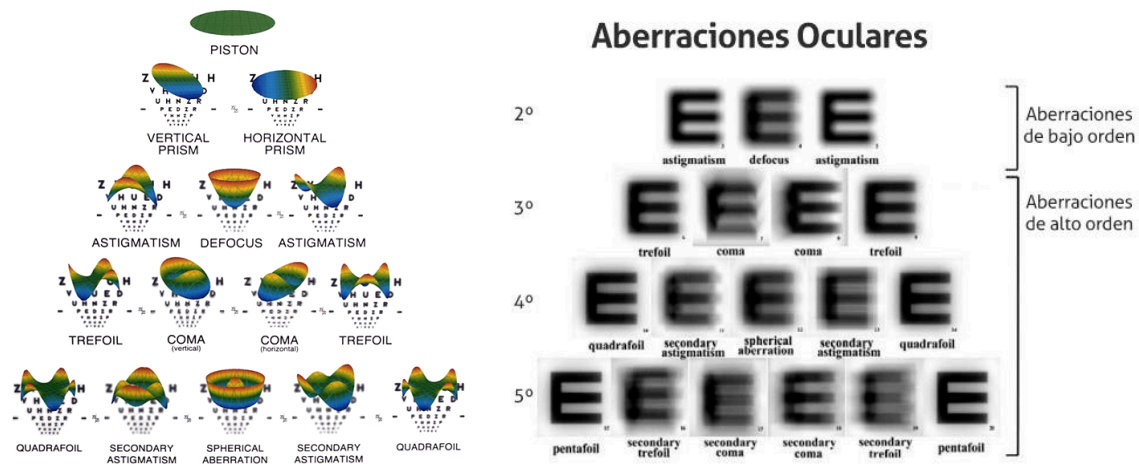


Fig. 26: Representación gráfica de la clasificación de las aberraciones oculares (izquierda) y simulación de la afección de la imagen en ojo con aberraciones (derecha)

Se tiende a hablar principalmente de las aberraciones de bajo orden debido a que afectan más a la visión o son las que más padecen la mayor parte de la población. Sin embargo, las aberraciones de alto orden, pueden ser más sutiles pero también afectan a la visión. Las aberraciones oculares de alto orden son imperfecciones más complejas que afectan a la calidad de la imagen proyectada por la córnea en la retina, y en consecuencia limita la calidad de visión (Tomas, 2014).

2.4. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Existen diferentes métodos, sistemas e instrumentos para realizar la medición de aberraciones y difusión del sistema visual. A continuación se procederá a la explicación de las técnicas y algunos de los instrumentos frecuentemente utilizados para la recopilación de datos clínicos.

2.4.1. WASCA Analyzer

En la actualidad en el mercado se utilizan dos técnicas objetivas para medir y cuantificar las aberraciones oculares de manera fiable. Estas técnicas aportan información muy valiosa de la calidad óptica del paciente sin la colaboración de este garantizando así una mayor objetividad en los resultados obtenidos. Los aberrómetros más utilizados usan las técnicas de trazado de rayos laser y el de Hartmann-Shack (HS).

El trazado de rayos laser es una técnica objetiva de medida de las aberraciones oculares que fue propuesta por primera vez en el año 1993 (Penney et al. 1993) y fue aplicada por primera vez en ojo humano en el año 1997. En la figura 27 se puede observar el esquema básico del aberrómetro de trazado de rayos laser.

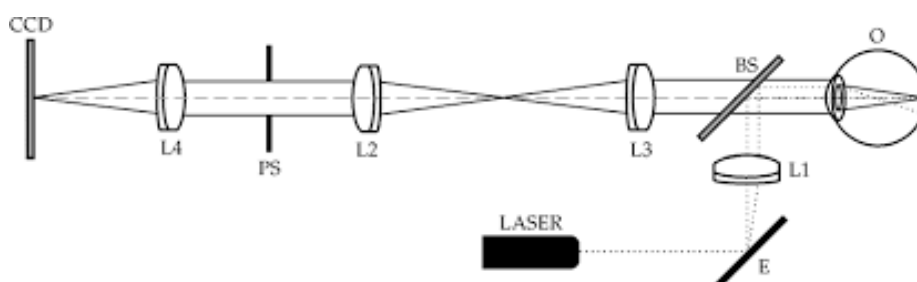


Fig. 27: Esquema de la técnica aberrométrica de trazado de rayos laser

El aberrómetro Wavefront Aberration-Supported Corneal Ablation (WASCA Analyzer), comercializado por la casa Carl Zeiss (Fig.28) utiliza la técnica de Hartmann-Shack.



Fig. 28: Imagen del instrumento WASCA Analyzer

El sensor de Hartmann-Shack es el sensor más utilizado en la práctica clínica actual (Liang, Grimm, Goelz, & Bille, 2008). Este está conformado por un conjunto de microlentes y un sensor de imagen (CCD) colocado a la distancia focal. Las microlentes toman muestras espaciales del haz incidente y forman un patrón de puntos de luz en el plano del sensor de imagen. En la figura 29 se muestra el funcionamiento en forma de esquema de un aberrómetro basado en el sensor de Hartmann-Shack.

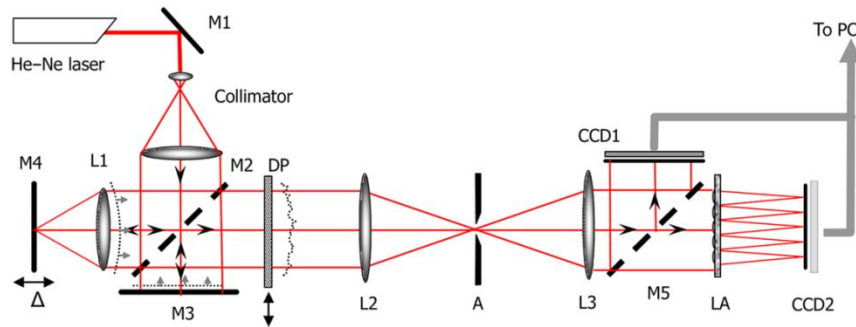


Fig. 29: Esquema del funcionamiento de un sensor Hartmann-Shack

La posición de cada punto de luz focal cuando el frente de onda es plano corresponde con el eje óptico de cada microlente. Si el frente de onda presenta alguna deformación, los puntos de luz sufren un desplazamiento con respecto a su posición de referencia (Fig. 30). La diferencia de la posición de cada spot respecto la posición ideal permite calcular la función de aberración de onda del ojo en cada punto muestreado de una región concreta de la pupila (Mejía Barbosa & Test, 2012)

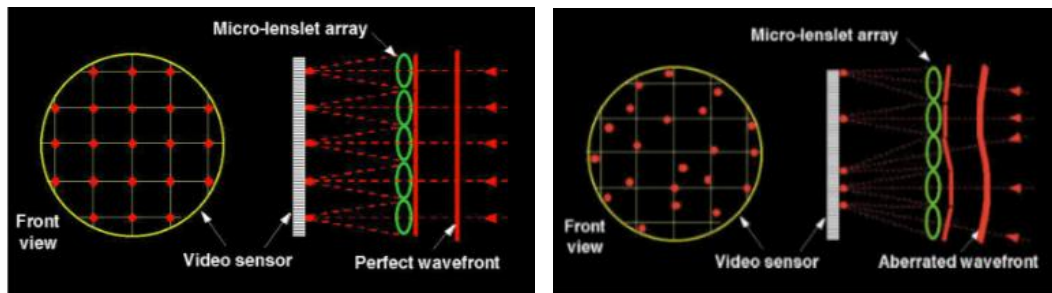


Fig. 30: Esquema de un registro aberrométrico perfecto (izquierda) y registro de un sistema aberrado (derecha) con un sensor Hartmann-Shack

Debido al desarrollo de este tipo de aberrómetro, se han podido llevar a cabo varios estudios que han permitido evaluar aberraciones en diferentes condiciones clínicas. Gracias a ello, el aberrómetro de frente de onda ha demostrado ser un método adecuado para la práctica clínica y por ello han llegado al mercado diferentes instrumentos basados en esta técnica.

2.4.2. High Definition Analyzer (HDA)

El HD Analyzer (Fig. 31) es un instrumento que utiliza la técnica de doble paso para evaluar la calidad óptica ocular. Este proporciona parámetros necesarios para un correcto análisis de la calidad óptica del paciente. Se trata de un instrumento desarrollado por la empresa VISIOMETRICS S.L. (Terrassa).



Fig. 31: Imagen del instrumento HD Analyzer

El primer paso del sistema de doble paso del HDA (Fig. 32) utiliza un láser de diodo con una longitud de onda de 780nm que forma una imagen sobre la retina del paciente. La luz procedente del láser es colimada con la lente L1. Después, el haz pasa a través de un diafragma de apertura con un diámetro fijo de 2 mm, el cual actúa como pupila de entrada (PE) del sistema y se encuentra situado en el plano conjugado del paciente. Posteriormente, la luz atraviesa una película divisora (BS) y pasa a través del sistema de Badal (L2 y L3), que es el sistema corrector de la ametropía esférica del sujeto. Finalmente, la luz pasa a través de la óptica del ojo y llega a la retina, donde se forma la imagen del punto luminoso.

En el segundo paso, la luz de la imagen que se ha formado sobre la retina es reflejada y atraviesa de nuevo todos los medios oculares proporcionando una imagen en el plano del CCD de la cámara. La imagen es captada y posteriormente procesada por el software del ordenador, obteniendo así resultados de calidad óptica del ojo.

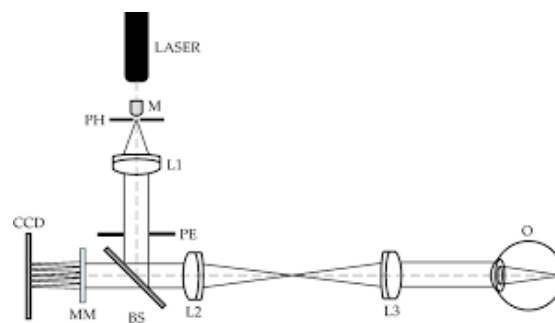


Fig. 32: Esquema básico del sistema de doble paso

El resultado de los valores depende en gran medida de la corrección apropiada de los errores refractivos existentes en los pacientes. Este factor afecta directamente a la calidad óptica de la imagen de la retina.

Las dimensiones y la distribución espacial de la energía a lo largo de la imagen de doble paso están relacionadas con la calidad óptica del ojo. La parte central de esta

imagen se ve afectada principalmente por las aberraciones oculares, cuanto mayor es el tamaño de la mancha, peor es la calidad de la imagen retiniana. Sin embargo, la parte externa de la imagen contiene en su mayoría información de la luz dispersada, causada por la pérdida de transparencia de una o más de las estructuras ópticas oculares. En la figura 33 se puede ver la representación de la PSF en 2D y 3D de un ojo sano (izquierda) y de un ojo con catarata (derecha). En ella se puede apreciar la diferencia existente entre ambas imágenes, ya que se puede observar como el pico de la PSF del ojo sano es más elevado y no existe difusión con respecto a la imagen del ojo con cataratas.



Fig. 33: Representación gráfica de la PSF en un ojo sin presencia de difusión intraocular (izquierda) y un ojo cuya PSF se presenta afectada en los resultados de un scattering intraocular (derecha).

Las imágenes obtenidas mediante el HD Analyzer contienen la información necesaria acerca de la calidad óptica del ojo, incluidas las aberraciones de orden superior y la luz difusa, las cuales no son tenidas habitualmente en cuenta por la mayoría de técnicas aberrométricas. Una de las áreas de aplicación más importantes del HD Analyzer es la detección y clasificación de cataratas, así como la detección de la calidad óptica ocular en pacientes sometidos a cirugía refractiva. Del mismo modo, es importante destacar su función para la evaluación de la pseudo acomodación y la degradación de la película lagrimal, los cuales con el tiempo constituyen herramientas de gran utilidad para el estudio de la presbicia y del síndrome de ojo seco (HD Analyzer - Manual de usuario, 2015).

El HD Analyzer proporciona parámetros de calidad óptica como la PSF y la MTF, pero también proporciona otros descriptores adicionales calculados a partir de los mismos, como son la razón de Strehl y el índice OSI.

En la figura 34 se muestra un registro del HDA, donde se puede observar la pantalla de resultados con diversas opciones. En el margen superior derecho se encuentran las opciones de visualización de la imagen retiniana. Mediante estos se puede acceder a la visualización de los resultados en 2D, 3D, perfil del PSF, función MTF, $MTF_{cut-off}$ y la Strehl Ratio.

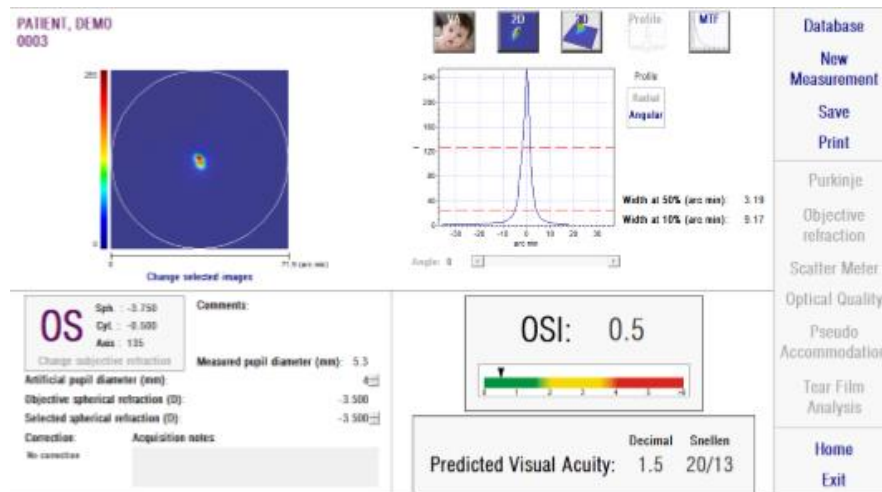


Fig. 34: Pantalla del software de HD Analyzer donde se muestran los parámetros obtenidos

2.5. PARAMETROS DE CALIDAD OPTICA OCULAR

A lo largo de esta memoria se utilizan índices de medida de la calidad óptica que son comunes en diferentes instrumentos utilizados en el área oftalmológica. A continuación se procederá a explicar los parámetros e índices más usados.

2.5.1. Point Spread Function (PSF)

Esta función representa la imagen proyectada en la retina por un punto de luz e indica la distribución de intensidades de la imagen de dicha fuente luminosa tras su paso por el sistema. Mediante la representación gráfica de la figura 35 se puede observar que en el eje Y se encuentra la intensidad normalizada y en el eje X se representa la anchura de la imagen en minutos de arco. La intensidad máxima se encuentra en el punto central de la imagen y a medida que nos alejamos hacia los extremos, dicha imagen disminuye la intensidad lumínica. Esta función depende de parámetros como el desenfoque, las aberraciones, la dispersión y el diámetro pupilar.

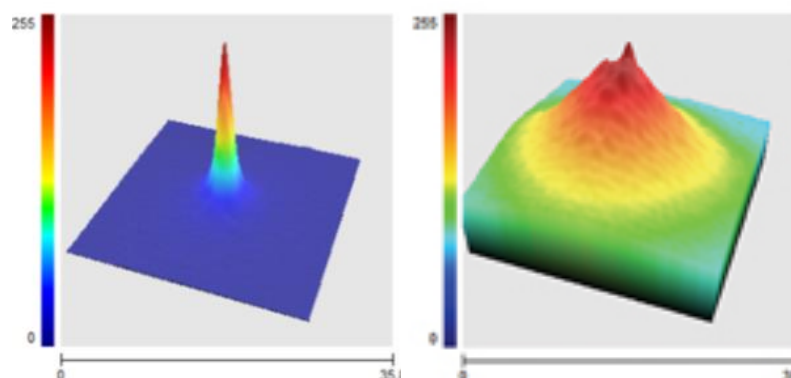


Fig. 35: Representación gráfica en 3D de la PSF de un sujeto sano (izquierda) y otro con cataratas (derecha)

2.5.2. Modulation Transfer Function (MTF)

A partir de la imatge obtenida del sistema de doble pas se calcula la MTF (Fig. 36), la qual representa la pèrdua de contrast produïda per la òptica de l'ull com una funció de freqüència espacial i conté tota la informació sobre els factors que degraden la imatge retiniana (Artal et al., 2011).

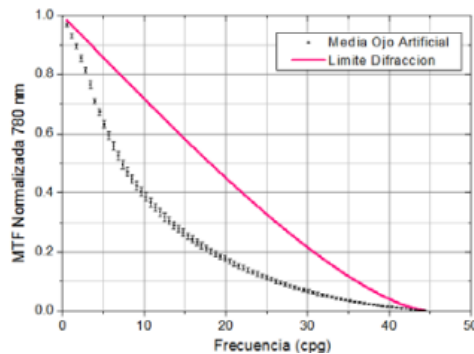


Fig. 36: Representació de la MTF per a un sistema òptic delimitat per la difracció (línia roja contínua) i per un sistema real (línia de punts negres)

Esta funció representa el cociente entre la qualitat de imatge amb la que la nostra retina percep un objecte i la qualitat real de l'objecte. D'aquesta manera, podem calcular la disminució del contrast en funció de la freqüència espacial que existeix una vegada s'ha format la imatge en la retina després de que els raigs travessen els mitjans intraoculars.

En la representació habitual de la MTF se considera que el valor respecte a la freqüència zero és la unitat i se defineix MTFcut-off com a la màxima freqüència que pot diferenciar un sistema òptic quan la MTF és igual a zero.

2.5.3. Strehl Ratio

La raó de Strehl és un paràmetre utilitzat per a la valoració de la qualitat dels sistemes òptics en general. Se defineix com el cocient de la intensitat de la PSF formada per un sistema amb aberracions entre la intensitat de la PSF formada per un sistema sense aberracions. Degut a que les aberracions causen l'efecte de deformar la PSF i disminuir el màxim d'intensitat. A su vez, també es pot definir la raó de Strehl com el cocient del volum sota la MTF del sistema amb aberracions i el volum sota la MTF del sistema sense aberracions (limitada per difracció) (Fig. 37). La raó de Strehl serà sempre igual o menor a un.

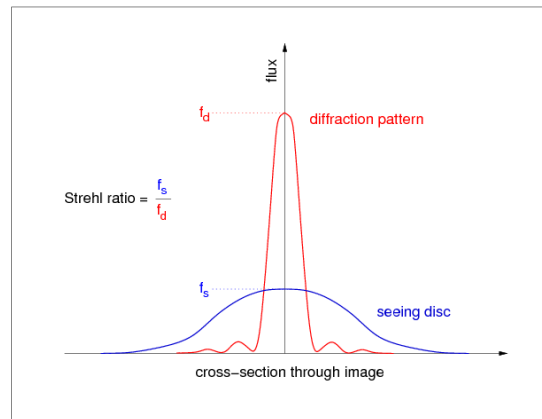


Fig. 37: Representación gráfica de la razón de Strehl

2.5.4. Objective Scatter Index (OSI)

OSI es el parámetro de medida de la difusión intraocular utilizado por el HDA. La difusión intraocular o scattering es el fenómeno de modificación de la trayectoria de la luz debido a su interacción con heterogeneidades en los medios oculares. Puede llegar a degradar severamente la calidad de imagen en la retina al reducir su contraste. Dicho parámetro indica de manera objetiva y sencilla el nivel de luz difusa intraocularmente. Se define como el cociente de la energía correspondiente a un anillo comprendido entre 12-20 minutos de arco y la energía correspondiente a una región circular central de 1 minuto de arco (Fig. 38).

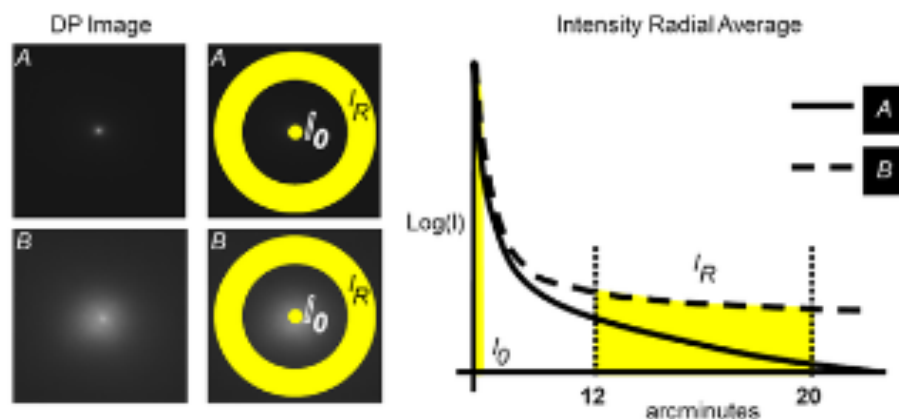


Fig. 38: Ejemplo de la zona de selección en la imagen de DP que se utiliza para el cálculo del parámetro OSI.

Se calcula la razón entre el pico de intensidad de la imagen en el área central (1') y un anillo comprendido entre 12' y 20' en la zona periférica. Se pueden observar dos imágenes DP con diferentes niveles de difusión (la imagen A representa menor nivel de difusión y la imagen B representa mayor nivel de difusión).

El valor OSI se obtiene mediante la digitalización de las imágenes proporcionadas por la técnica de doble paso. Los valores de normalidad indican que cuanto más se acerque este valor a cero, habrá menos difusión y por lo tanto el sistema tendrá mejor calidad óptica. En pacientes jóvenes y/o sanos, sin ninguna patología ocular

destacable, se esperarán valores de OSI inferiores a 1, es decir, ojos con baja difusión intraocular. A su vez, los valores que se encuentran entre 2 y 5, se relacionan con ojos con difusión moderada como son los ojos de sujetos con cataratas moderadas. Los valores superiores a 5, se relacionan con ojos con dispersión alta, es decir, ojos con alguna patología como cataratas u otras alteraciones oculares (Meritxell Vilaseca et al. 2012).

2.5.5. Frequency Scatter Index (FSI)

El FSI es un nuevo índice relacionado con la MTF (Martinez et al., 2019) propuesto para cuantificar la difusión intraocular basada en el análisis de la información contenida en la imagen DP en excentricidades en el rango de 0.59° y 2.35° con el objetivo de minimizar el impacto de las aberraciones en los resultados. La región seleccionada apenas se ve afectada por aberraciones mientras contienen los efectos de la dispersión intraocular. El parámetro se calcula en el dominio de la frecuencia aplicado a la parte más baja del espectro de la imagen de doble paso, específicamente el rango comprendido entre 0 y 3 ciclos por grado (cpg) de la función de transferencia de modulación ocular (MTF).

2.6. MEDIDAS PSICOFÍSICAS

El sistema visual es capaz de realizar varias tareas de diferente nivel de complejidad. Entre ellos se enumeran la percepción de la luz, la discriminación y el reconocimiento de formas, y la capacidad de identificar detalles. Las medidas psicofísicas nos permiten analizar la calidad de la función visual de un sujeto a partir de la presentación de diferentes estímulos y analizando detalladamente las respuestas obtenidas. A continuación se describe la medida psicofísica utilizada en el desarrollo de este estudio.

2.6.1. Agudeza Visual

La Agudeza Visual (AV) es un atributo sensorial y se define como la capacidad del sistema visual para resolver, reconocer o discriminar detalles en condiciones de alto contraste y buena iluminación (Montes-Micó. 2011). En 1862, Snellen propuso un método que se generalizó rápidamente basado en la medida del ángulo de 1 minuto de arco sobre la retina para letras mayúsculas, con un carácter de 5 minutos de arco de tamaño, la cual se puede expresar en un quebrado cuya medida normal es 20/20 pies y 6/6 metros o en notación decimal 1,00 (Fig. 39).

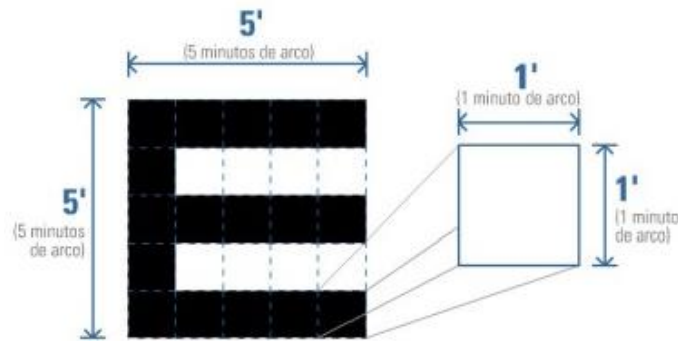


Fig. 39: Representación gráfica de la E de Snellen

La AV mide el menor tamaño de un objeto que puede ser percibido a una determinada distancia y se analiza la capacidad de distinguir dos puntos en el espacio que caen sobre dos puntos diferentes de la retina. Allí forman un ángulo de 1' de arco para la visión de la unidad a la distancia de 20 pies (6 metros). El mínimo ángulo de resolución (MAR) se calcula hallando la inversa del valor decimal de la AV ($MAR = 1 / AV$). Para una AV de 1, el MAR será de un minuto de arco, para AV 0,5 es de dos minutos y para una AV de 0,1 el MAR será de diez minutos. Este valor es poco utilizado en la práctica, empleándose más su logaritmo decimal (LogMAR).

El ángulo es constante con la distancia del observador al objeto, no así el tamaño de sus trazos, como se muestra en la figura 40.

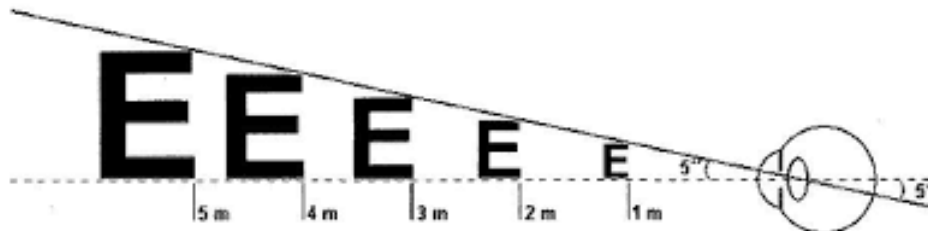


Fig. 40: Representación gráfica de la constante del ángulo

Para mantener la misma AV, a menor distancia, se debe reducir el tamaño de la letra para que siempre mantenga el mismo ángulo sobre retina. Si con el mismo tamaño la letra es vista a mayor distancia, esta subtende menor ángulo sobre la retina por lo que se alcanza mejor AV.

Existen varias formas de expresar la agudeza visual, las dos más comunes son la notación logarítmica y la escala decimal. La más utilizada en la práctica clínica habitual es la decimal, pero presenta una progresión no escalonada en el tamaño de los optotipos conforme se cambia de línea, por lo que puede existir diferencia en los resultados entre diferentes optotipos y escalas de medición. Todos estos factores limitan la precisión de la medida de la agudeza visual. Por ello se creó el optotipo de Bailey-Lovie (Fig. 41) que resuelve en cierto modo estos problemas. En dicho optotipo, el salto entre dos líneas consecutivas es de 0.10 unidades logarítmicas y también se unifica el número de letras para todas las líneas de agudeza visual. De este modo se

consigue mejorar la repetitividad de la medida, por lo que la escala logMAR es la que demuestra resultados más fiables (Montes-Micó. 2011).

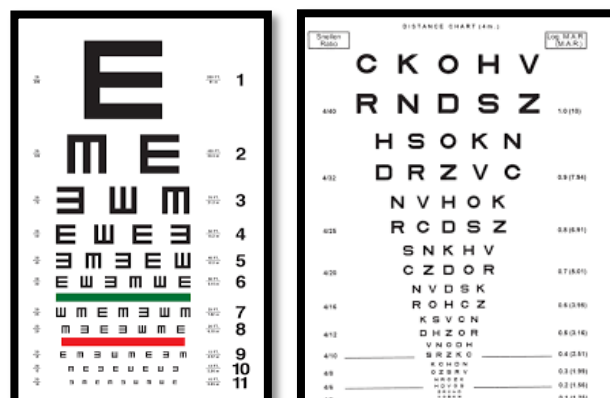


Fig. 41: Optotipo decimal (izquierda) y logMAR (derecha)

3. JUSTIFICACION

En el proceso visual influyen tanto la calidad de la óptica del ojo humano como el procesamiento neuronal de las imágenes. A lo largo de los últimos años se han llevado a cabo varios estudios sobre la medición de la calidad óptica y de la difusión intraocular en pacientes que presentan diversas patologías oculares (Martínez-Roda et al., 2011; Ondategui Parra, 2015; Pérez Sánchez, 2010). En la actualidad, existe gran interés en la necesidad de cuantificar objetivamente la calidad visual, pero existen escasos instrumentos y métodos de medida de la calidad óptica y de los parámetros de difusión como son el HDA y OSI.

Como se ha podido ver en el estado del arte, algunas patologías pueden inducir alteraciones en la función visual. En el caso particular de las alteraciones corneales, el hecho de conocer los parámetros de calidad óptica ocular, puede ser de gran utilidad para decidir cuál es la limitación de la función visual, así como poder valorar la evolución de la patología. Es por ello que el HD Analyzer es considerado como un buen instrumento de medida de la difusión intraocular, debido a que el parámetro OSI permite determinar de manera objetiva el grado de difusión intraocular del paciente. Resulta importante el análisis objetivo para determinar la calidad de la imagen formada en la retina, ya que puede ayudar en una detección más precisa de las alteraciones funcionales de la visión y por ello, poder llevar un mejor control en el seguimiento clínico del paciente.

Una vez analizada la literatura científica revisada se pretende analizar si diferentes índices de calidad óptica pueden aportar información clínica, desde el punto de vista de detección, clasificación y gradación, cuando se reduce la influencia de la información de las aberraciones en las imágenes obtenidas, en pacientes que presentan alteraciones y distrofias corneales.

4. OBJETIVOS

4.1. *Objetivos generales*

Determinar y comparar la calidad óptica ocular mediante diferentes índices de difusión intraocular en pacientes sanos y con diferentes alteraciones corneales.

4.2. *Objetivos específicos*

- Determinar los valores de calidad óptica proporcionados por HDA (MTF, Razón de Strehl y OSI) y WASCA (RMS de alto orden) en pacientes sanos y pacientes con diferentes alteraciones corneales.
- Determinar la información de difusión intraocular del parámetro FSI en pacientes sanos y pacientes con alteraciones corneales.
- Determinar las correlaciones de la calidad óptica ocular y las medidas psicofísicas para los diferentes tipos de alteraciones corneales.

5. METODOLOGIA

La metodología de este estudio se basa en el análisis de la base de datos y documentación proporcionados por mis tutores del trabajo final de grado. Al ser estudiante de la modalidad semipresencial del Grado de Óptica y Optometría, no he tenido oportunidad de desarrollar la parte práctica del estudio como se ha podido hacer en estudios similares anteriores. Por ello, explicaré el proceso en base a mi experiencia y a la información recibida y analizada.

5.1. *METODO*

En los siguientes apartados se detallan las características del diseño, material, método y análisis empleados en este estudio.

5.1.1. *Tipo de estudio*

Se trata de un estudio experimental, observacional, transversal y prospectivo de casos no consecutivos.

5.1.2. Proceso de selección

La muestra poblacional de este estudio cuenta con pacientes diagnosticados de alteraciones corneales por un oftalmólogo del Instituto de Microcirugía Ocular (IMO, Barcelona). En todos los casos los sujetos fueron informados acerca del objetivo del estudio y de las pruebas a realizar, firmando además un consentimiento informado para su inclusión.

Los criterios de inclusión de pacientes para este estudio fueron los siguientes:

- Para grupo control:
 - Edad mayor o igual a 18 años.
 - Agudeza visual mínima de 0,8 escala decimal.
 - Sujetos con ningún tipo de alteración corneal ni catarata.
- Para grupo de estudio:
 - Edad mayor o igual a 18 años.
 - Sujetos diagnosticados de distrofia corneal de cualquier tipo sin alteración epitelial (unilateral o bilateral).

Los criterios de exclusión de pacientes fueron los siguientes:

- Enfermedades físicas o mentales que limiten la colaboración del paciente en los exámenes subjetivos tales como agudeza visual y sensibilidad al contraste.
- Patología corneal y/o de la superficie ocular tales como ojo seco, pterigium y queratocono.
- Sujetos que hayan recibido cualquier tratamiento intraocular

En él se han analizado 28 ojos de pacientes que presentaban distintas patologías corneales y 33 ojos de pacientes sanos que no presentaban ningún tipo de patología ocular. Por lo tanto, este estudio contiene un total de 61 ojos analizados de pacientes de un rango de edad de entre 39 y 76 años.

5.1.3. Protocolo de medida

Los pacientes analizados se sometieron al siguiente protocolo de medida:

- Refracción y agudeza visual decimal en visión lejana.
- Agudeza visual logMAR en visión lejana con optotipo ETDRS.
- Sensibilidad al contraste con el test CSV-1000.
- Aberrometría con el aberrómetro WASCA mediante la técnica de Hartman Shack.
- Medición de la calidad óptica ocular con el instrumento de doble-paso HDA.

5.2. MATERIAL

En este apartado se especifican los instrumentos utilizados en el estudio, la metodología empleada para la determinación del parámetro FSI de cada una de las imágenes obtenidas en el sistema de doble paso y por último se muestran las variables que se van a analizar en este estudio.

5.2.1. Instrumentación

La instrumentación que se utilizó para este estudio es la siguiente:

- Agudeza visual: optotipo ETDRS aplicando su metodología de medición
- Sensibilidad al contraste: Test CSV-1000
- Aberrómetro: WASCA Analyzer (Zeiss)
- Calidad Óptica Ocular: HD Analyzer (Visiometrics)

En la figura 45 se pueden ver los diferentes optotipos e instrumentación.

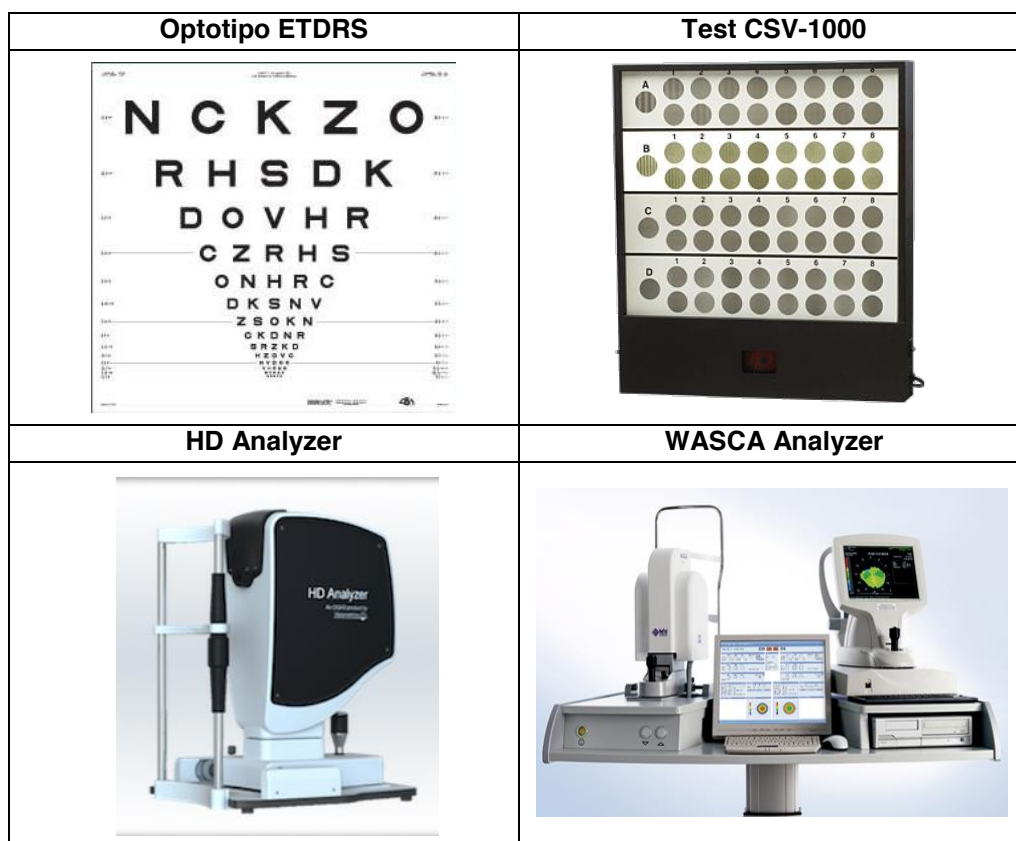


Fig. 45: Representación gráfica de los instrumentos utilizados en el estudio

5.2.2. Procesado de imágenes

Mi primera contribución en este estudio ha sido la clasificación de información de los sujetos analizados. Basándonos en un archivo excel que recogía toda la información de los pacientes, se ha procedido a la distribución de los grupos a analizar (grupo control y grupo con patologías corneales) y posteriormente, mediante el programa Acces de Microsoft Office, se ha llevado a cabo la selección de carpetas de imágenes a procesar para cada sujeto. Una vez llevado a cabo este proceso, se ha procedido a la segunda parte del estudio.

La segunda parte del estudio se ha basado en el procesado de imágenes de doble paso partiendo de la base de datos y de imágenes obtenidas de sujetos del estudio. Con el tratamiento de imágenes obtenemos parte de la información necesaria para el desarrollo y análisis estadístico del trabajo. El procesado y cálculo de las imágenes se ha llevado a cabo mediante el programa de software de código abierto ImageJ (Schneider, Rasband, & Eliceiri, 2012).

En las carpetas de los resultados del HDA asociadas a cada paciente se encuentran las seis imágenes de DP y la imagen de fondo. El programa calcula la media de las seis imágenes y a continuación resta la imagen de fondo obteniendo así una sola imagen en formato .tiff. A continuación se ha seleccionado una región de interés que incluye el rango de excentricidad del FSI de entre 0.59° y 2.35° , centrada y cuadrada, obteniendo la PSF del sistema como consecuencia (Fig. 46).

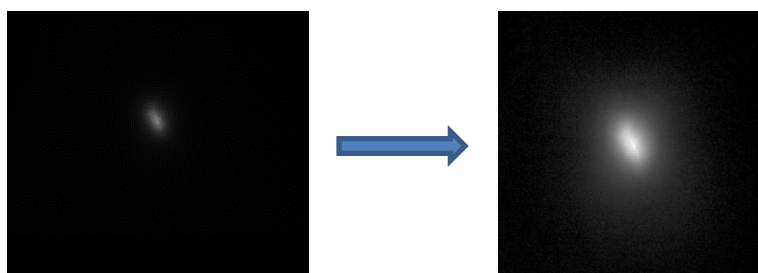


Fig. 46: Media de las seis imágenes de DP y PSF del mismo paciente con patología corneal

Después de obtener la PSF se ha procedido a obtener el perfil gráfico de dicha PSF con el objetivo de poder analizar con más precisión cada caso (Fig. 47).

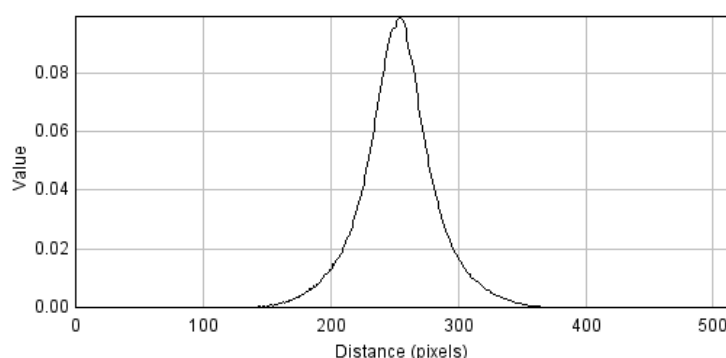


Fig. 47: Perfil de la PSF anterior

Toda esta parte del procesado de imágenes ha sido la más larga y laboriosa del estudio, pero aparte de obtener valores necesarios para el posterior análisis estadístico, nos ha servido para poder descartar imágenes de doble paso de ojos que no nos servían para el estudio.

5.2.3. Descripción de las variables

Las variables principales del estudio obtenidas por la base de datos se pueden distribuir en dos grupos, las variables genéricas de la muestra de estudio y las variables específicas de estudio. Para todas ellas se realizará un análisis descriptivo y un posterior análisis inferencial.

- Variables descriptivas:
 - Edad
 - Género
 - Equivalente esférico
- Variables de estudio:
 - AV decimal y AVlogMAR monocular con la mejor corrección en visión lejana
 - Sensibilidad al contraste: anotación del máximo nivel percibido para las distintas frecuencias espaciales:
 - 3 cpg (A)
 - 6 cpg (B)
 - 12 cpg (C)
 - 18 cpg (D)
 - Calidad óptica ocular con el aberrómetro WASCA:
 - RMS de las aberraciones de alto orden
 - Calidad óptica ocular con el HDA:
 - Razón de Strehl (SR)
 - Frecuencia de corte de la función de transferencia de modulación (MTF cutoff)
 - Objective Scatter Index (OSI)
 - Frequency Scatter Index (FSI)
 - Tipos de patología corneal

5.3. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico de este estudio se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 25.0 (IBM SPSS Statistics, USA) para Windows 8.1.

En primer lugar se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra de pacientes incluidos en el estudio (edad, género, ojo, equivalente esférico y AV) y de los

parámetros de calidad óptica proporcionados por el HDA y el WASCA Analyzer en función de la condición ocular y diagnóstico del paciente.

A continuación, se ha llevado a cabo un estudio estadístico inferencial en el que se incluyen pruebas de normalidad, pruebas binomiales, el análisis de varianza y el análisis de correlación. Esta segunda parte tiene como objetivo avanzar sobre la descripción de las variables y encontrar respuestas a los objetivos de la memoria. Por ello, para poder comenzar con este apartado, se ha de conocer si la distribución de las variables numéricas cumple con la hipótesis de normalidad o no. Dicha distribución se ha analizado mediante el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Para conocer la distribución de la proporción entre las variables se ha realizado la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes y se han analizado las diferencias existentes entre el grupo control y los grupos de estudio.

Para finalizar, se ha llevado a cabo la prueba de coeficiente de correlación Rho de Spearman con el objetivo de realizar un análisis más exhaustivo de los datos debido a que mediante esta prueba se mide la asociación o interdependencia entre dos variables aleatorias.

Todas las pruebas de significación han sido bilaterales y todos los intervalos de confianza se han presentado con un grado de confianza del 95% ($p < 0,05$).

6. RESULTADOS

A continuación se mostrarán los resultados obtenidos en este estudio. En él se ha analizado una muestra de 68 ojos, pero finalmente 7 de los 68 se han descartado debido a que después del procesamiento de imágenes se ha observado que la imagen resultante no es válida. Es decir, en el momento de la toma de medidas con el HD Analyzer ha habido errores (posiblemente el paciente no se ha colocado correctamente o ha existido un paso de luz en el momento de la medición).

Por lo cual, teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, a continuación procederemos a analizar los resultados obtenidos mediante un análisis descriptivo de la muestra.

6.1. *Análisis descriptivo*

Finalmente, en este estudio se han incluido un total de 61 ojos de 35 pacientes, de los cuales 17 (28 ojos) pertenecen al grupo estudio de pacientes afectados de las distintas patologías corneales y los 18 (33 ojos) restantes al grupo control de ojos sanos (Fig. 48).

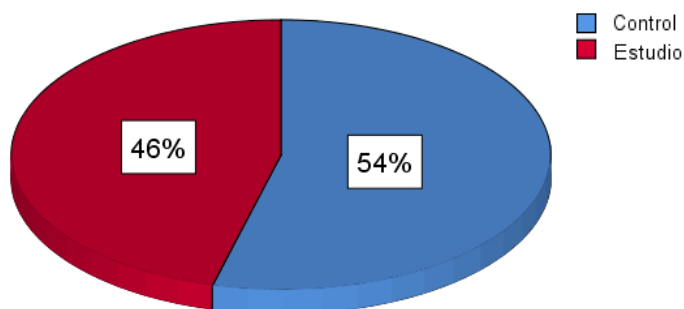


Fig. 48: Distribución en porcentaje del grupo de ojo que presentan patologías corneales (grupo estudio en rojo) y del grupo de ojos sanos (grupo control en azul).

Dentro del grupo de ojos con patologías corneales, 6 de ellos presentan córnea guttata, 8 ojos presentan distrofia de Fuchs y 14 de ellos presentan distrofia de la membrana basal (Fig. 49)

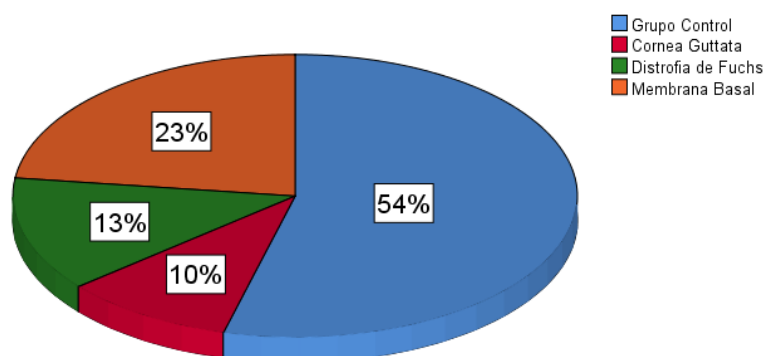


Fig. 49: Distribución en porcentaje de los grupos que presentan patologías corneales como la Córnea Guttata (en rojo), Distrofia de Fuchs (en verde) y la Distrofia de la Membrana Basal (en naranja) frente al grupo de ojos sanos (grupo control en azul).

Respecto al género, no hay paridad entre hombres y mujeres ya que 45 de los ojos corresponden a mujeres (73,8 %) y 16 a hombres (26,2%). Del grupo control, 22 de los ojos corresponden a mujeres (66,7%) y 11 a hombres (33,83%) mientras que para los ojos afectados por lesiones corneales 23 corresponden a mujeres (82,1%) y 5 a hombres (17,9%). De manera que en todos los casos existe una mayor proporción de mujeres (prueba binomial, $p < 0.001$).

Del total de ojos examinados, 27 son ojos derechos (44,3%) y 34 ojos izquierdos (55,7%). Del grupo control, 15 de los ojos son ojos derechos (45,5%) y 18 izquierdos (54,5%), mientras que para los ojos afectados por lesiones corneales 12 corresponden a ojos derechos (42,9%) y 16 a ojos izquierdos (57,1%). De manera que la categoría de ojo derecho e izquierdo se da con igual probabilidad estadística (prueba binomial, $p < 0.442$).

En cuanto a la edad de los participantes (tabla 1), el grupo control presenta una media de edad (\pm desviación estándar) de 59 ± 10 años, similar a la del grupo de pacientes

con lesiones corneales que es de 59 ± 9 años. Por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas de edad entre el grupo control y el grupo estudio (t-student, $p=0.916$).

Grupos		Edad	
		Media	Desviación estándar
Grupo Control		59	10
Grupo Estudio	Memb. Basal	55	7
	Corn. Guttata	57	9
	Distrf. Fuchs	68	6

Tabla 1: Valores medios para cada grupo de estudio respecto a la edad

Con respecto a la refracción subjetiva de todos los sujetos analizados (tabla 2), en el grupo control la refracción media ha sido de $-1,15 \pm 2,55$ D (con un rango entre $-6,38$ D y $+3,13$ D), mientras que en el grupo con patologías corneales, la media ha sido de $+0,38 \pm 2,48$ D (con un rango entre $-6,50$ D y $+5,25$ D).

La refracción subjetiva media de los pacientes con edades comprendidas entre los 20 y los 40 años tiende generalmente a la miopía. A partir de esa edad, la tendencia se torna hacia la hipermetropía (García Lazaro, 2012). En nuestro caso, aun teniendo en cuenta la media de edad de los sujetos de estudio, podemos concluir que la distribución de la refracción refractiva no es homogénea.

Grupos		EE	
		Media	Desviación estándar
Grupo Control		-1,15D	2,54D
Grupo Estudio	Memb. Basal	+0,32D	1,68D
	Corn. Guttata	+2,81D	2,45D
	Distrf. Fuchs	-1,32D	2,40D

Tabla 2: Valores medios para cada grupo de estudio respecto al equivalente esférico (EE)

Dentro del grupo control y del grupo de la Distrofia de Fuchs la media refractiva tiende hacia la miopía aun siendo su media de edad las más elevadas de todos los grupos. Sin embargo los sujetos que padecen de Córnea Guttata y de Membrana Basal, tienden mayoritariamente hacia la hipermetropía. Aun así en todos los casos se observa una gran dispersión de los resultados como se puede ver en la tabla 2.

6.2. Análisis inferencial

Las variables de interés analizadas son la AVlogMAR (AV), las aberraciones de alto orden (HOA), OSI y FSI. Se ha comprobado la normalidad de las variables de estudio mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov obteniendo en todos los casos una distribución no normal ($p < 0.05$). Por lo que se llevarán a cabo pruebas estadísticas no paramétricas. Concretamente para evaluar las diferencias entre grupos se utilizará la prueba de U de Mann-Whitney (z) para muestras independientes. Considerando significancia estadística para $p < 0.05$.

De esta manera comprobamos que no existen diferencias significativas de las variables AV ($p = 0.001$), HOA ($p = 0.000$), OSI ($p = 0.000$) y FSI ($p = 0.009$) respecto a ojo derecho e izquierdo y tampoco respecto a ojos implantados o no con LIO. En relación al género tampoco se han obtenido diferencias significativas entre hombres y mujeres en los valores de HOA, OSI y FSI pero si respecto a la AV. En concreto podemos observar una peor AV dentro del grupo femenino. Ello puede deberse a que dentro del grupo de patologías corneales, el 82.1% de los ojos analizados son de mujeres por lo que al no haber paridad entre mujeres y hombres existe mayor probabilidad de diferencia para el género femenino.

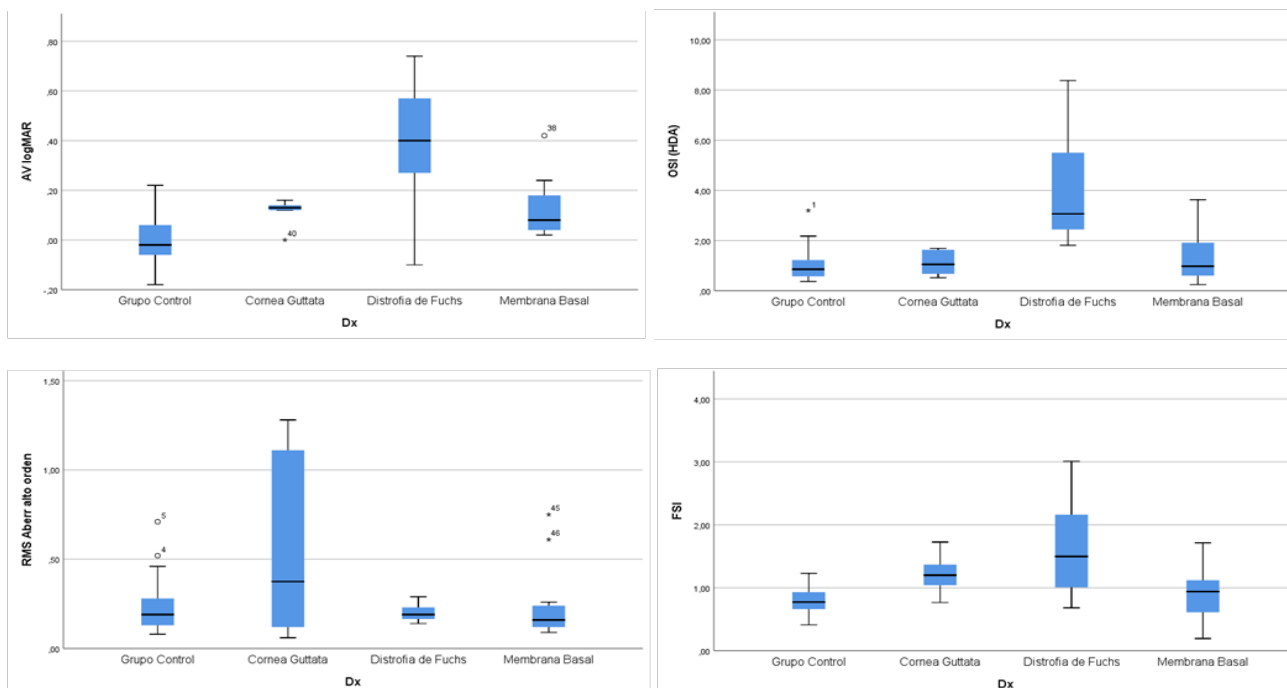
Por otro lado se ha comparado el grupo control con el grupo estudio respecto a las variables de interés. En la tabla 3 se muestran los valores de las variables de interés para el grupo control y para los pacientes con patología corneal. Como se puede observar no existen diferencias significativas entre los dos grupos respecto a las aberraciones de alto orden (HOA), pero sin embargo podemos observar que si existen diferencias significativas respecto a la AV y los dos parámetros que miden la difusión intraocular (OSI y FSI).

VARIABLES		GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO	ESTADISTICO NORMALIZADO Z	SIGNIFICANCIA (P)
AV	media	0.00	0.19	-4.726	0.001
	D.E.	0.09	0.20		
	máx.	0.22	0.74		
	mín.	-0.18	-0.10		
Aberraciones de alto orden (HOA)	media	0.23	0.29	-0.261	0.794
	D.E.	0.14	0.30		
	máx.	0.71	1.28		
	mín.	0.08	0.06		
Sthrel Ratio	media	0.18	0.15	-1.932	0.053
	D.E.	0.04	0.61		
	máx.	0.28	0.28		
	mín.	0.10	0.05		

MTF _{cut-off}	Media	33.97	26.47	-2.214	0.027
	D.E.	10.42	14.12		
	máx.	51.51	51.78		
	mín.	12.40	4.59		
OSI	media	1.00	2.06	-2.547	0.011
	D.E.	0.58	1.93		
	máx.	3.20	8.38		
	mín.	0.37	0.25		
FSI	media	0.81	1.16	-2.721	0.007
	D.E.	0.21	0.62		
	máx.	1.23	3.01		
	mín.	0.41	0.19		

Tabla 3: Variables de estudio para el grupo control y pacientes con patologías corneales. Señaladas en verde las diferencias estadísticamente significativas

Para analizar cada una de las patologías estudiadas, a continuación (gráficos 1 a 4) se representan mediante diagrama de cajas los valores para cada una de las variables analizadas respecto a cada uno de los grupos incluidos en el estudio (grupo control, grupo con Córnea Guttata, grupo con Distrofia de Fuchs y grupo con distrofia de la membrana Basal).



Gráficos 1-4: De izquierda a derecha, diagramas de cajas simples de AVlogMAR, OSI, Aberraciones de alto orden y FSI respecto al diagnóstico

En la tabla 4 se muestran los resultados de la prueba U de Mann-Whitney para diferencias entre el grupo control y cada uno de los tres grupos de estudio. En este caso se puede ver como el análisis realizado proporciona diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre algunas de las variables dependiendo del tipo de patología que se analiza.

Tal y como se puede observar, dentro del grupo de la distrofia de la membrana Basal, existen diferencias estadísticamente significativas respecto a la AV. Sin embargo, no se aprecian diferencias respecto al resto de variables. Sobre el grupo de la córnea Guttata podemos ver como existen diferencias estadísticamente significativas en lo que a la AV y FSI se refiere pero no hay diferencia respecto a las HOA, Sthrel Ratio, MTF_{cut-off} y OSI. Por último, en lo que al grupo de la distrofia de Fuchs se refiere, observamos como existen diferencias estadísticamente significativas respecto a todas las variables excepto con las HOA.

VARIABLES		CONTROL-BASAL	CONTROL-GUTTATA	CONTROL-FUCHS
AVlogMAR	Z	-3.605	-2.694	-3.381
	Sig.	0.000	0.007	0.001
HOA	Z	-0.838	-0.565	-0.115
	Sig.	0.402	0.572	0.908
Sthrel Ratio	Z	-1.361	-1.304	-3.570
	Sig.	0.173	0.192	0.000
MTF cut-off	Z	-1.093	-0.584	-3.981
	Sig.	0.274	0.559	0.000
OSI	Z	-0.768	-0.701	-4.112
	Sig.	0.443	0.483	0.000
FSI	Z	-0.675	-2.725	-2.928
	Sig.	0.500	0.006	0.003

Tabla 4: Variables de estudio para el grupo control y pacientes con patologías corneales. Señaladas en verde las diferencias estadísticamente significativas

Finalmente, para estudiar la asociación o interdependencia entre las distintas variables estudiadas, se ha calculado el coeficiente de correlación Rho de Spearman cuyos resultados se muestran en la tabla 5.

Los valores de interpretación del coeficiente de Spearman oscilan entre -1 y +1 indicándonos asociaciones negativas o positivas respectivamente.

Analizando los resultados de la tabla 5, podemos ver como la AV tiene una correlación moderada respecto a OSI y FSI. A su vez, HOA no mantiene correlación con FSI pero si existe correlación entre HOA y OSI. Por último, podemos observar que OSI y FSI correlacionan fuertemente. Esto tiene sentido debido a que tanto OSI como FSI son parámetros procedentes de las imágenes de DP y comparten información sobre la difusión.

			OSI (HDA)	FSI
Rho de Spearman	AV logMAR	Coef. correlación	0,409	0,440
		Sig. (bilateral)	0,001	0,000
	HOA	Coef. correlación	0,393	0,237
		Sig. (bilateral)	0,002	0,066
	OSI (HDA)	Coef. correlación	1,000	0,672
		Sig. (bilateral)	.	0,000

Tabla 5: Resultados de la prueba de coeficiente de correlación Rho de Spearman. Señaladas en verde las variables que presentan una correlación significativa en el nivel de 0,01 (bilateral)

Con el fin de estudiar de manera más exhaustiva la relación entre las variables, se han calculado los coeficientes de correlación de Spearman por separado en el grupo control y en el grupo de pacientes con patologías corneales. En la tabla 6 podemos ver los resultados obtenidos. Por un lado en el grupo control, como era de esperar, los dos parámetros relacionados con la difusión intraocular OSI y FSI correlacionan. Por otro lado, observamos que mientras OSI correlaciona con las aberraciones de alto orden el parámetro FSI no lo hace. Por último, en lo que a la AV respecta, observamos que OSI no correlaciona con dicha variable aunque se encuentra en el límite. En lo que a FSI se refiere, esta no mantiene correlación con AV en este grupo.

			OSI (HDA)	FSI
Rho de Spearman	AV logMAR	Coef. correlación	0,332	0,252
		Sig. (bilateral)	0,059	0,157
	HOA	Coef. correlación	0,543	0,054
		Sig. (bilateral)	0,001	0,767
	OSI (HDA)	Coef. correlación		0,468
		Sig. (bilateral)	.	0,006

Tabla 6: Resultados de la prueba de coeficiente de correlación Rho de Spearman para el grupo control. Señaladas en verde las variables que presentan una correlación significativa en el nivel de 0,01 (bilateral)

En cuanto al grupo de estudio, en la tabla 7 podemos observar, como era de esperar, que tanto OSI como FSI correlacionan debido a que los dos son parámetros relacionados con la difusión intraocular. Por otro lado, vemos que en el caso del grupo estudio, OSI y FSI tienen una moderada correlación respecto a las aberraciones de

alto orden (HOA). Por último, en lo que a la AV respecta, observamos que tanto OSI como FSI correlacionan con dicha variable.

			OSI (HDA)	FSI
Rho de Spearman	AV logMAR	Coef. correlación	0,352	0,489
		Sig. (bilateral)	0,066	0,008
	HOA	Coef. correlación	0,444	0,444
		Sig. (bilateral)	0,018	0,018
	OSI (HDA)	Coef. correlación		0,734
		Sig. (bilateral)	.	0,000

Tabla 7: Resultados de la prueba de coeficiente de correlación Rho de Spearman para el grupo estudio. Señaladas en verde las variables que presentan una correlación significativa en el nivel de 0,01 (bilateral)

7. DISCUSIÓN

A la vista de los resultados anteriores se puede afirmar que en general, las lesiones corneales producen un empeoramiento de la función visual. Esto se demuestra tanto como con una disminución de la agudeza visual como en términos de parámetros objetivos relacionados con las aberraciones del ojo y la difusión intraocular. Se puede afirmar que la distrofia de Fuchs produce un empeoramiento más pronunciado tanto de la visión como de la calidad óptica del ojo, sobre todo en lo que respecta a la difusión. Por otro lado, parece que las distrofias de la Membrana basal afectan en menor grado a la calidad óptica del ojo y a la función visual en general.

7.1. Muestra poblacional

La muestra poblacional de pacientes con patologías corneales que forman parte de este estudio, contiene una cantidad adecuada para un primer estudio del parámetro FSI. En lo que respecta a la distribución de características como ojo afectado y edad por cada grupo de estudio, se ha comprobado que sea lo más homogénea posible. Sin embargo, en lo que a distribución de género se refiere no existe homogeneidad dado que el 82,1% de los ojos con patologías corneales pertenecen al género femenino. Los valores de AV son bastante correctos exceptuando un par de ojos que presentaban una AV inferior a la media de la muestra de estudio.

En lo que a la distribución de ojos del grupo control (33) respecto al número de ojos del grupo estudio (28) se refiere, valoramos que hubiera sido preferible poder disponer de una mayor cantidad de ojos con patologías corneales para el estudio, pero se considera una cantidad adecuada para un contacto inicial en lo que al análisis del parámetro FSI se refiere.

Respecto a las variables de estudio, el grupo control y los pacientes con patologías presentan diferencias notables entre las variables de medida de difusión intraocular. Cabe mencionar que dentro del grupo de patologías corneales, los sujetos que

presentan distrofia de Fuchs son los que mayor diferencia presenta en los parámetros comentados respecto al resto de grupos.

7.2. *Correlación entre variables*

Para evaluar con más profundidad la relación entre las diferentes variables de estudio, se ha realizado un análisis de la correlación.

Como se puede observar en la tabla 7 del apartado de resultados, se ha encontrado una correlación significativa entre el parámetro OSI y el FSI. Esto era de esperar debido a que los dos parámetros se calculan a partir de la misma imagen de DP obtenida mediante el HDA. Ambos parámetros evalúan la difusión variando el procedimiento del cálculo y las áreas que se tienen en cuenta.

En lo que a la correlación entre las aberraciones y los dos parámetros de medida de la difusión se refiere, se pueden apreciar cambios significativos comparando dichos valores con los resultados del grupo control. Mientras que el valor de OSI en el grupo de patologías corneales no ha tenido gran variación respecto al grupo de ojos sanos, podemos ver como para el parámetro FSI del grupo de patologías existe una gran variación. Este hecho resulta interesante dado que el índice FSI, aun habiendo hoy en día muy pocos estudios al respecto, pretende confirmar que mediante el análisis de la información contenida en la imagen de DP en excentricidades entre 0.59° y 2.35° se puede minimizar el impacto de las aberraciones en los resultados (Martinez Roda, 2017).

En cambio OSI, se calcula a partir de la evaluación de la cantidad de luz que hay en la parte más externa de la imagen de DP respecto a la cantidad de luz que hay en la zona central de esta (Artal et al., 2011) y por lo tanto, el efecto de las aberraciones no se ve excluida.

Por otra parte, el parámetro AVlogMAR presenta una correlación moderada respecto a OSI y FSI, pudiendo comprobar la existencia de cambios significativos de este parámetro respecto al grupo de ojos sanos.

En cuanto a la discriminación entre ojos con diferentes lesiones corneales, parece demostrarse que la AV es la variable que permite una mayor diferenciación entre grupos. Para este parámetro existen diferencias significativas para las comparaciones realizadas a los ojos de todos los grupos de patologías corneales respecto al grupo control.

Si analizamos los valores obtenidos en la tabla 4 respecto a las diferentes patologías, podemos comprobar que ninguno de nuestros parámetros de estudio (OSI y FSI) detecta la distrofia de la membrana basal. A su vez, vemos como el parámetro OSI no es capaz de detectar Córneas Guttatas, por lo que deducimos que dentro de este grupo no se aprecia aumento alguno de la difusión. No ocurre lo mismo con FSI, puesto que este parámetro aporta valores estadísticamente significativos respecto al grupo de córnea Guttata.

En lo que al grupo de distrofia de Fuchs se refiere, podemos observar como tanto OSI como FSI son parámetros afectados. Esto nos indica que existe un aumento de la difusión intraocular en los sujetos que padecen dicha patología.

Resumiendo, si analizamos los tres grupos de patologías de nuestro estudio, podemos ver que la distrofia de la membrana basal se ve afectada mayormente por una disminución de la AV y no es posible detectarla mediante las variables de nuestro estudio. En lo que al grupo de sujetos con córnea Guttata se refiere, vemos que los parámetros que permiten analizar dicha patología son la AV y FSI. Por último, el grupo que padece distrofia de Fuchs, presenta todas las variables de estudio afectadas por lo que podemos concluir que los sujetos de este grupo son los que más afectada tienen su calidad visual. Por ello entendemos que el parámetro FSI parece ser indicado para discriminar objetivamente entre diferentes tipos de lesiones corneales.

Hasta la fecha existen muy pocos estudios sobre el parámetro FSI, pero ninguno en lo que respecta a patologías corneales.

En estudios realizados anteriormente (Sintés, R. 2018) sobre la importancia del parámetro OSI en la evaluación de cataratas, se determinó que OSI es un buen parámetro de medida de la difusión intraocular, pero que existen parámetros complementarios e independientes a las aberraciones, como puede ser MTF_{DF} que pueden informar de forma más concreta sobre la difusión intraocular.

8. CONCLUSIONES

Los resultados presentados en este estudio muestran que los equipos de medida como los aberrómetros o los sistemas de doble paso son de gran ayuda para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones corneales que afectan a la calidad óptica del ojo y sobre todo a la difusión intraocular.

Como resultado del estudio, confirmar que se puede considerar FSI como un parámetro muy útil para la medida de la difusión intraocular debido a que presenta mayor sensibilidad que OSI respecto a ciertas patologías corneales.

Es por ello por lo que se considera que puede tratarse de una buena herramienta para poder permitir mayor seguimiento en la evolución de este tipo de patologías frente a OSI, dado que se ha comprobado que en ocasiones el parámetro OSI no detecta algunas alteraciones corneales.

Debido a que no he encontrado ningún estudio que relacionen las patologías corneales con el parámetro FSI, una posible opción a tener en cuenta en el futuro sería realizar estudios similares considerando una muestra de mayor tamaño.

9. BIBLIOGRAFÍA

9.1. Artículos científicos

- **Aguilar, Alejandro J.** 2008. La hiperosmolaridad del film lagrimal en el ojo seco. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 71(6, Suppl.), 69-71.
Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492008000700014>
- **Artal, P. et al.** 2011. An Objective Scatter Index Based on Double-Pass Retinal Images of a Point Source to Classify Cataracts A. Lo, ed. PLoS ONE, 6(2), p.e16823.
Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016823>
- **Atchison DA.** January 2005. Recent advances in measurement of monochromatic aberrations of human eyes. *Clinical and Experimental Optometry* 88: 1: 5-27.
- **Burns RR, Bourne WM, Brubaker RF.** 1981. Endothelial function in patients with cornea guttata. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 20(1):77-85.
- **DeValois, Russell L., DeValois, Karen K.** 2008. Spatial Vision. (Notes of Visual Perception Course. UCI).
- **Díaz-Doutón, F. et al.,** 2006. Comparison of the retinal image quality with a Hartmann-Shack wavefront sensor and a double-pass instrument. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(4), pp.1710–1716.
- **Fernández, A., Moreno, J., Prósper, F., García, M., & Echeveste, J.** (2008). Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31(1), 53-69. Recuperado en 08 de mayo de 2019. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000100005&lng=es&tlng=es.
- **Ginis HS, Perez GM, Bueno JM, Pennos A, Artal P.** 2013. Wavelength dependence of the ocular straylight. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;54:3702–3708. Disponible en: DOI:10.1167/ iovs.13-11697
- **Glasser, A.** 2006. Restoration of accommodation. *Current Opinion in Ophthalmology*, 17(1), pp.12–18.
- **Liang, Junzhong; Grimm, Bernhard; Goelz, Stefan and Bille, Josef F.** 1994. Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann–Shack wave-front sensor, *J. Opt. Soc. Am. A* 11, 1949-1957. Disponible en: <https://doi.org/10.1364/JOSAA.11.001949>
- **Lipman RM, Rubenstein JB, Torczynski E.** 1990. Keratoconus and Fuchs' Corneal Endothelial Dystrophy in a Patient and her Family. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(7):993–994. Disponible en: doi:10.1001/archophth.1990.01070090095047

- **Lopez, Yolanda.** 2009. Importancia de la valoración de sensibilidad al contraste en la práctica optométrica. Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular Vol. 7 N.º 2: 99-114.
- **Martínez-Roda JA, Vilaseca M, Ondategui JC, Giner A, Burgos FJ, Cardona G, et al.** 2011. Optical quality and intraocular scattering in a healthy young population. Clinical and Experimental Optometry. 94: 223-9.
- **Martínez-Roda J, García-Guerra C, Díaz-Doutón F, Pujol J, Salvador A, Vilaseca M.** 2019. Quantification of forward scattering based on the analysis of double-pass images in the frequency domain. Acta Ophthalmologica aos.14122. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1111/aos.14122>
- **Mejia Barbosa, Yobani.** 2012. La prueba de Hartmann en ciencias de la visión. Ciencia y tecnología para la Salud Visual y Ocular Vol. 10 N° 1: 149-165.
- **Nanavaty MA, Stanford MR, Sharma R, Dhital A, Spalton DJ, Marshall John.** 2009. Use of the double-pass technique to quantify ocular scatter in patients with uveitis: A pilot Study. Ophthalmologica. Disponible en: DOI: 10.1159/00316690.
- **Oh KT, Weil LJ, Oh DM, Mathers WD.** Corneal thickness in Fuchs' dystrophy with and without epithelial oedema. Eye (Lond). 1998;12 (Pt 2)(319):282-284. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/eye.1998.65>
- **Ortiz C, Jiménez JR, Pérez-Ocón F, Castro JJ, González-Anera R.** 2010. Retinal-image quality and contrast-sensitivity function in age-related macular degeneration. Informa Healthcare USA; 35 (8) 757-761.
- **Pitts, J. F., & Jay, J. L.** 1990. The association of Fuchs's corneal endothelial dystrophy with axial hypermetropia, shallow anterior chamber, and angle closure glaucoma. *The British journal of ophthalmology*, 74(10), 601–604. Disponible en: doi:10.1136/bjo.74.10.601
- **Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW.** 2012. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. Nat Methods;9(7):671-675.
- **Tomás, Juan.** 2014. Aberrometría ocular: aplicaciones clínicas y limitaciones de los sensores de frente de onda. Ciencia & Tecnología para la Salud Visual y Ocular Vol 12 N° 1: 93-105
- **Vilaseca M, Romero MJ, Arjona M, Luque SO, Ondategui JC, Salvador A, Güell JL, Artal P, Pujol J.** 2012. Grading nuclear, cortical and posterior subcapsular cataracts using an objective scatter index measured with a double-pass system. Br J Ophthalmol; 96: 1204-1210. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301055>
- **Villa C, Santodomingo J.** 2010. La córnea. Estructura, función y anatomía. Gaceta óptica.
- **Weiss, J., Möller, H., Lisch, W.** 2008. La Clasificación IC3D de las distrofias corneales. Disponible en: http://www.corneasociety.org/sites/default/files/publications/ic3d_spanish_version.pdf

9.2. *Libros y revistas*

- **Albert DM, Miller, JW.** 2008. Principles and practice of ophthalmology. 3ª ed. UK/USA: Elsevier.
- **Artigas JM, Capilla P, Felipe A, Pujol J.** 1995. Óptica fisiológica: psicofísica de la visión. Interamericana Mc-Graw-Hill. 1ª ed. Madrid.
- **Barraquer RI, De Toledo MC, Torres E.** 2004. Distrofias y degeneraciones corneales: atlas y texto. ESPAXS S.A. 6: 209; 221. Barcelona.
- **Carratalá, S., Ferre, OC.** 2010. Visión y envejecimiento. Gaceta Óptica 447, p 36-39. Available at: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/revista?codigo=11697>
- **Contreras-Corona, R. G., Anaya-Pava, E. J., Gallegos-Valencia, A. J., & Villarreal-Maíz, J. A.** 2014. Densidad y morfología de células del endotelio corneal en adultos jóvenes del norte de México. Revista Mexicana de Oftalmología, P. 99–103.
- **García Lazaro, Santiago.** 2012. Prevalencia refractiva en una población mediterránea española. Gaceta Óptica 448, p 34-38.
- **HD Analyzer an HDA product by Visiometrics S.L.** 2012. HD Analyzer™ User's Manual 1.0.
- **Lombardo M, Lombardo G.** 2010. Wave aberration of human eye and new descriptors of image optical quality and visual performance. Journal of Cataract and Refractive Surgery; 36: 313-331. Disponible en: doi:10.1016/j.jcrs.2009.09.026.
- **López González, Madelaine, Rodríguez de la Paz, Urbano, López Hernández, Silvia María, García Gómez, Damarys, Lapido Polanco, Suzel, & Baldoquin Rodríguez, Waldemar.** 2014. Estudio generacional en familias con distrofia corneal endotelial de Fuchs. Revista Cubana de Oftalmología, 27(4), 528-539. Recuperado en 08 de mayo de 2019. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762014000400003&lng=es&tlng=es.
- **Marcos, S.** 2005. Calidad óptica del ojo. Investigación y Ciencia, 345, pp.66– 74. Disponible en: <http://www.vision.csic.es/Publications/Reviews/Calidad%20de%20Imagen%20Retiniana.pdf>
- **Martí T, Quintana M, Carreras M, Tomas J.** Distrofias corneales. 1ª ed. Barcelona: Domènec Pujades, S.L, 1996.
- **Milanés Armengol, Armando, Molina Castellanos, Katia, Milanés Molina, Marla, Ojeda León, Ángel, & González Díaz, Alina.** 2016. Factores de riesgo para enfermedades oculares. Importancia de la prevención. MediSur, 14(4), 421-429.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000400010&lng=es&tlng=es.

- **Stevens A, Lowe, J.** Histología humana. 3ª ed. España: Elsevier; 2006.
- **Pipe, D. and Rapley, L.** 1999. Ocular anatomy and histology. Canterbury, Kent: Association of British Dispensing Opticians.

9.3. *Tesis y trabajos*

- **Acosta Rojas, Emilia Ruthy.** 2006. Asociación de medidas de salud percibida y variables clínicas en pacientes con catarata. Tesis Doctoral Univesitat Pompeu Fabra. Available at: <http://hdl.handle.net/10803/7152>
- **Luque S, Díaz-Douton F, Arjona M, Pujol J.** 2009. Medida de la calidad óptica del ojo humano por medio de la técnica del doble paso. Centre de Desenvolupament de Sensors, Instrumentació i Sistemes (CD6).
- **Martínez Roda, J.A.** 2010. Normalización de los Resultados de Calidad Óptica Ocular Proporcionados por OQAS. Trabajo Final de Máster. Universidad Politécnica de Cataluña.
- **Martínez Roda, J.A.** 2017. Nuevas contribuciones para la medida objetiva de la difusión intraocular y su aplicación clínica. Universitat Politècnica de Catalunya. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/406083>.
- **Merino, O.** 1997. Anatomía e histología de la córnea. Universitat de Barcelona.
- **Ondategui Parra, J.C.** 2015. Calidad óptica ocular en ojos sometidos a cirugía refractiva y afectaciones patológicas. Universitat Politècnica de Catalunya. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2117/96303>
- **Pérez Sánchez, G.** 2010. Estudio de la difusión intraocular y desarrollo de un nuevo sistema de medida. Tesis doctoral.
- **Sintes Villalonga, Ruth.** 2018. Correlació de la mesura de la difusió intraocular a partir de l'anàlisi de les imatges de doble pas amb les aberracions oculars en pacients amb cataractes. Trabajo final de grado.